



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN VIRUS ADENOASOCIADO Y UN VIRUS VACCINIA DE ANKARA MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (NOTIFICACIÓN B/ES/23/04)

Título del ensayo

Ensayo en fase I/II para evaluar la seguridad, la inmunogenicidad y la respuesta del PSA al agente inmunoterapéutico VTP-850 para cáncer de próstata en hombres con recidiva bioquímica tras un tratamiento local definitivo contra el cáncer de próstata, del promotor Vaccitech (UK) Ltd.

Características de los Organismos modificados genéticamente (OMG)

OMG ChAdOx1-PCAQ

ChAdOx1-PCAQ es un vector clínico derivado de un adenovirus aislado de chimpancés, no replicativo que codifica un casete de expresión PCAQ, que es una secuencia de antígenos sintética derivada del antígeno prostático específico (PSA) humano, de la fosfatasa ácida prostática (FAP), del antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata 1 (STEAP1) y la 5T4, unidos mediante conectores, y el dominio transmembrana de la cadena invariable de tiburón (SIi) fusionado en el extremo N-terminal como adyuvante molecular. La secuencia se optimizó al sesgo de codones de los genes del *Homo sapiens* para lograr una expresión óptima.

El organismo parental, ChAdY25, es una cepa de adenovirus natural, aislada originalmente de la materia fecal de los chimpancés. A partir de éste se obtuvo el vector ChAdOx1 que presenta deleciones de la región del gen E1 (secuencias génicas tempranas del virus que son indispensables para su replicación) y de las secuencias del gen E3 (dispensables para la replicación en líneas celulares y eliminadas para crear espacio para la carga), así como la secuencia completa E4Orf4,6/7 de ChAdY25 que se ha sustituido por el gen E4Orf4,6/7 del adenovirus de tipo 5 humano, a fin de facilitar el empaquetamiento del vector viral ChAdOx1 en la línea celular HEK293.

Los chimpancés son el reservorio natural del ChAdY25 y puede replicarse eficazmente en estos animales; por lo demás, la gama de hospedadores de este virus no está bien caracterizada. ChAdY25 está filogenéticamente englobado en los adenovirus del subgrupo E. Los adenovirus del subgrupo E penetran en las células a través del receptor de coxsackievirus y adenovirus (CAR) y, por tanto, tienen tropismo tisular por las células tisulares que expresan este receptor, como las del revestimiento de las vías respiratorias. El ChAdY25 no ha sido aislado a partir de seres humanos, por lo que no se puede documentar el tropismo tisular. En chimpancés, es posible que ChAdY25 tenga un tropismo tisular similar al de otros adenovirus del subgrupo E.

Existen pruebas de que los adenovirus de chimpancé de tipo silvestre tienen potencial zoonótico, ya que los cuidadores de chimpancés criados en cautividad presentan anticuerpos contra los virus ChAd, aunque no se han notificado casos de aislamiento del virus ni síntomas clínicos en ninguno de estos individuos.

En la base de la información conocida sobre la transmisión de los adenovirus, es probable que la vía de transmisión sea directamente a través de la conjuntiva o las vías respiratorias. ChAdY25 fue



aislado originalmente de heces de chimpancé y, por tanto, es concebible que también pueda transmitirse por vía orofecal. Los adenovirus no son transmitidos por vectores. Se espera que el vector viral ChAdOx1 penetre en las células de las vías respiratorias y otros tipos de células que expresen el CAR.

Los adenovirus pueden sobrevivir hasta 8 semanas en superficies a temperatura ambiente. Son resistentes a los desinfectantes lipídicos porque carecen de envoltura, pero son inactivados por muchos productos químicos habituales (p. ej., alcohol isopropílico [AIP] al 70 %, hipoclorito de sodio, alcohol etílico, glutaraldehído al 2 % y dodecilsulfato de sodio al 0,25 %).

Se considera que el riesgo de reversión de ChAdOx1 es insignificante por varias razones:

(i) Para que se produzca la recombinación homóloga, se requiere la presencia simultánea de un adenovirus de tipo natural, pero los homólogos de ChAdOx1 solo circulan en chimpancés.

(ii) La probabilidad de recombinación con un adenovirus humano de tipo natural es insignificante, ya que no hay suficiente homología de la secuencia de ADN de la región E1 como para permitir que se produzca dicha recombinación.

(iii) ChAdOx1 es un vector viral sin capacidad de integración, es decir, que el ADN del virus no se integra en el genoma de la célula hospedadora después de la transfección.

(iv) Durante la producción de ChAdOx1 hasta 10^{14} partículas virales (pv), no se ha identificado ningún virus capaz de replicarse, a pesar de la presencia del gen E1 en la línea celular HEK293 concreta utilizada.

-Modificación genética

La secuencia sintetizada del inmunógeno PCAQ se insertó en un vector plasmídico. El vector con el casete de expresión se recombinó con el genoma del vector ChAdOx1 (en forma de cromosoma artificial bacteriano [BAC]), a fin de insertar el casete de expresión PCAQ en el locus E1 del vector ChAdOx1. El vector obtenido se linealizó y se transfectó con éste la línea celular productora del virus (HEK293).

Después de la transfección, las células que exhibían efectos citopáticos (lo cual era indicativo de la producción satisfactoria del vector viral) se recogieron y utilizaron para la expansión clonal del vector viral, a fin de garantizar el aislamiento de un único virión. A continuación, se utilizó la cepa aislada del virión único para el pase del vector viral en células HEK293 con el fin de producir una propagación a mayor escala del vector clínico ChAdOX1-PCAQ listo para la purificación.

OMG MVA-PCAQ

MVA-PCAQ es un vector clínico derivado del virus vaccinia de Ankara que codifica un casete de expresión PCAQ, que es una secuencia de antígenos sintética derivada del antígeno prostático específico (PSA) humano, de la fosfatasa ácida prostática (FAP), del antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata 1 (STEAP1) y la 5T4, unidos mediante conectores, y el dominio transmembrana de la cadena invariable de tiburón (SIi) fusionado en el extremo N-terminal como adyuvante molecular. La secuencia se optimizó al sesgo de codones de los genes del *Homo sapiens* para lograr una expresión óptima.

MVA-PCAQ se obtiene a partir de una cepa muy atenuada del virus de la vaccinia desarrollado originalmente como vacuna contra la viruela que es una cepa dérmica del virus con capacidad de replicación llamada virus de la vaccinia de Ankara corioalantoideo (CVA) y se ha atenuado



mediante más de 570 pases sucesivos en cultivos primarios de fibroblastos embrionarios de pollo (FEP). Los pases celulares sucesivos han dado lugar a muchas mutaciones en el genoma del virus MVA, así como a seis deleciones mayores (Del-I, -II, -III, -IV, -V y -VI) que comprenden 24.688 nucleótidos. Además, se han producido deleciones de menor tamaño, inserciones y mutaciones puntuales en el genoma, que han dado lugar a fragmentación génica, truncamiento génico, deleciones internas cortas e intercambios de aminoácidos. Todo ello ha provocado la pérdida de aproximadamente el 15 % (30 kpb) de la información genética original del CVA. Las deleciones afectan a varios genes que contribuyen a la evasión viral de las respuestas inmunitarias del hospedador y que determinan la gama de hospedadores del virus. Estas mutaciones han hecho que el virus MVA se haya atenuado en gran medida y sea incapaz de replicarse de forma productiva en la mayoría de las líneas celulares de mamíferos, incluidas las células humanas primarias y la mayoría de las líneas celulares humanas transformadas. Después de la transfección por el MVA, se producen viriones inmaduros no infecciosos y partículas anómalas, pero no partículas infecciosas.

Se considera que las seis deleciones mayores en el genoma del MVA, así como otros genes y truncamientos o mutaciones génicos son los principales determinantes que rigen la limitada gama de hospedadores del MVA y su avirulencia.

El fenotipo específico del MVA consiste en una fuerte atenuación y una gama de hospedadores muy restrictiva; su replicación solo es posible en células permisivas, p. ej., FEP.

El MVA es un virus con envoltura del que se desconoce en gran medida la vía exacta (receptor) que utiliza para entrar en las células. Los datos que apuntan a que los proteoglicanos de Heparán sulfato presentes en la superficie celular podrían estar implicados en su capacidad para introducirse en las células son limitados; estos podrían conferir al vector viral la capacidad de penetrar (transfectar) en una gran variedad de tipos celulares, a pesar de la posterior incapacidad de replicación. Sin embargo, a pesar de ello, los estudios han mostrado un tropismo preferente por las células y los tejidos del sistema inmunitario: Los estudios *in vitro* realizados en células mononucleares humanas de sangre periférica y explantes pulmonares de ratón mostraron que el MVA transfecta predominantemente células presentadoras de antígenos. En los posteriores experimentos *in vivo* realizados en ratones, hurones y primates no humanos, se observó que las dianas preferentes fueron células dendríticas y macrófagos alveolares, tras la administración por vía respiratoria. Tras la administración mediante inyección intramuscular (i.m.), se detectó MVA en las células interdigitantes entre miocitos, pero también en los propios miocitos.

La familia de los ortopoxvirus tiene potencial zoonótico; los vectores derivados de MVA están significativamente atenuados y, por tanto, no pueden diseminar la enfermedad ni son prevalentes en la naturaleza.

El MVA tiene una gran estabilidad ambiental, con una gran resistencia al secado de hasta 39 semanas al 6,7 % de humedad a 4 °C; también tiene una mayor tolerancia térmica en comparación con otros vectores virales, pero puede ser inactivado mediante esterilización con vapor. Los poxvirus tienen poca cantidad de lípidos en su envoltura, de modo que no son muy sensibles a los disolventes orgánicos; sin embargo, son bastante sensibles a diversos productos químicos, como el formaldehído, glutaraldehído, etanol e isopropanol.

El vector viral MVA no persiste durante largos periodos en el medio ambiente, ya que está muy atenuado y tiene una gama de hospedadores extremadamente restringida a efectos de infectividad.

Se considera que el riesgo de reversión del MVA al CVA es insignificante:



(i) Para que se produzca la recombinación homóloga, se requiere la presencia simultánea de ambos y la probabilidad de que esto se produzca es extremadamente baja.

(ii) El extenso proceso de atenuación ha provocado la pérdida de aproximadamente el 15 % del genoma original, y no hay ningún poxvirus conocido que pueda complementar al MVA para generar un virus capaz de replicarse; la reversión espontánea del MVA a un CVA con capacidad de replicación nunca se ha documentado, a pesar del uso prolongado del MVA como vector viral.

(iii) El MVA es un vector viral sin capacidad de integración; después de la transfección de la célula diana hospedadora humana, permanece exclusivamente en el citoplasma, su ADN queda fuera del núcleo celular y de este modo queda eliminado cualquier riesgo de integración del ADN del virus en el genoma del hospedador.

-Modificación genética

La secuencia PCAQ se insertó en un vector de transferencia que se transfectó en células FEP previamente infectadas con MVA. Se realizaron pases y selección en placas con el fin de seleccionar el vector clínico obtenido por recombinación.

Características del ensayo

El ensayo consiste en una fase I para la determinación de la dosis/pauta posológica, y una fase II, fase principal en la que los participantes recibirán la pauta recomendada determinada a partir de la fase I.

ChAdOx1-PCAQ se administrará por inyección intramuscular (i.m.) en el músculo deltoides.

MVA-PCAQ se administrará por inyección intramuscular en el músculo deltoides o inyección intravenosa (i.v.)

En el ensayo participarán el Hospital Universitari Vall d'Hebrón - Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), el Institut Catala d'Oncologia (ICO) - Hospital Duran i Reynals, el Hospital Universitario 12 de Octubre, la Clínica Universidad de Navarra (Madrid y Pamplona), el Hospital Fundación Jimenez Díaz y el Hospital Clínic de Barcelona.

Identificación de riesgos potenciales

-Presencia de virus competentes en replicación (VCR)

OMG ChAdOx1-PCAQ:

Los siguientes factores se tienen en cuenta con el fin de garantizar que no se produzca la generación de adenovirus capaz de replicarse:

(i) Se ha mostrado que los adenovirus, como el adenovirus parental del chimpancé ChAdY25, tienen niveles de integración extremadamente bajos y no transfieren material genético de manera natural y estable.

(ii) La cepa aislada del adenovirus de chimpancé Y25 (ChAdY25) ha sido modificada genéticamente para privarla de la capacidad de replicación mediante eliminación de los genes esenciales E1. El gen E3 también se ha eliminado con el fin de aumentar el espacio disponible para la inserción de casetes de expresión transgénica. El ChAdY25 original no se utiliza en el proceso de producción de ChAdOX1-PCAQ.



(iii) El ChAdOX1-PCAQ se genera y propaga en líneas celulares productoras HEK-293TR bien consolidadas y caracterizadas. Estas células no albergan adenovirus de chimpancé.

(iv) La línea celular HEK293 expresa la región E1 de los adenovirus humanos en *trans* y no expresa el E1 del ChAd parental ni el gen E4 del Ad5 humano que se ha introducido en ChAdOx1.

Hasta la fecha, no se ha detectado ningún VCR en los productos de la plataforma Vaccitech ChAdOx1 utilizada para la obtención de ChAdOx1-PCAQ. Se han realizado análisis de detección de VCR en el cultivo viral del lote clínico de ChAdOx1-PCAQ utilizando líneas celulares A549 para detección y no se detectó ACR. Este método consiste en el uso de una línea celular adecuada para detección permisiva en términos de multiplicación del VCR (células A549), junto con un examen microscópico para detectar un efecto citopático (ECP) inducido por el virus.

OMG ChAdOx1-PCAQ

No se realizan análisis de VCR en el OMG MVA-PCAQ. Para diferenciar entre los virus de la vaccinia patógenos y las cepas del MVA atenuadas, se realizan análisis exhaustivos de los vectores virales mediante PCR y otros métodos aprobados. También se realizan para confirmar la identidad del vector clínico específico. Los criterios de liberación de este vector clínico en concreto son la confirmación de la especificidad de su secuencia y la ausencia de otros vectores contaminantes.

-Estabilidad

OMG ChAdOx1-PCAQ

La estructura genética de ChAdOx1-PCAQ se verifica en diferentes etapas del proceso de producción para mostrar la integridad del vector clínico y la identidad del inserto. Todos los análisis de caracterización genética de los productos analizados mostraron conformidad con las secuencias teóricas.

A lo largo del desarrollo, la estabilidad genética de ChAdOx1-PCAQ se ha evaluado y mostrado mediante pruebas analíticas, desde el inóculo primario del virus (PVS), hasta el inóculo maestro del virus (MVS) y en diferentes etapas durante la fabricación del material clínico. Específicamente:

- i) Las pruebas de identidad se realizan mediante PCR en el paso de recogida del MVS y el fármaco.
- ii) La PCR se utiliza para confirmar la identidad de la cadena principal del vector viral (ChAdOx1).
- iii) La caracterización genética mediante secuenciación del ADN del casete de antígenos se realiza en la reserva del MVS.

La estabilidad del ChAdOx1-PCAQ se ha mostrado asimismo mediante la realización de diez pases consecutivos más allá de la reserva previa al MVS que se utilizó para fabricar la reserva del MVS, con el fin de ampliar la reserva viral más allá del nivel que se utilizará en la fabricación a gran escala: se mostró que la secuencia genética del virus era estable mediante RCP y análisis de secuencias.

OMG MVA-PCAQ



El MVA es un vector clínico de ADN bicatenario y, al igual que todos los ortopoxvirus, codifica su propia ADN polimerasa para la corrección de errores genéticos; esto da lugar a tasas de mutación típicamente bajas de un pase al siguiente.

La estabilidad genética del vector clínico MVA-PCAQ se ha evaluado y mostrado mediante diez pases del material previo al MVS. Se mostró que el décimo fragmento era idéntico al de la reserva viral previa al inóculo maestro, cuando se analizó mediante PCR del lugar de inserción del antígeno. El casete de expresión de antígenos, incluido el promotor, de la reserva viral del pase 10 se secuenció y se mostró que era correcto.

Además, mediante análisis por PCR se mostró que el material previo al MVS se mantenía libre de contaminación por el virus parental. Asimismo, se realizaron pruebas analíticas a lo largo del desarrollo, desde el inóculo primario del virus (PVS), hasta el inóculo maestro del virus (MVS), y en diferentes etapas durante la fabricación del material clínico. La homogeneidad de la cepa receptora que se usó para generar el MVA-PCAQ recombinante se mostró mediante secuenciación de nueva generación, lo cual demuestra que la cepa MVA no es policlonal y no contiene variantes que puedan diferir en su perfil de atenuación.

-Biodistribución

Se espera que el vector viral ChAdOx1 penetre en las células de las vías respiratorias y otros tipos de células que expresen el CAR. Sin embargo, ChAdOx1 es un vector viral no replicativo (solamente puede replicarse en líneas celulares de laboratorio que suministran el gen eliminado E1 del virus en trans, con las que hay una homología de secuencias deficiente, lo que hace que la probabilidad de recombinación homóloga sea insignificante). Además, el casete PCAQ se encuentra en el lugar del gen E1 eliminado, lo cual impide la generación por recombinación de un ChAdOx1 con PCAQ capaz de replicarse, incluso si una célula transfectada con ChAdOx1-PCAQ resultara infectada por un ChAd excretado por un chimpancé. Por lo tanto, la eliminación de E1 y las restricciones en la gama de hospedadores hace que los vectores virales ChAdOx1 no puedan propagarse ni excretar material infeccioso a partir del hospedador.

MVA-PCAQ es un vector clínico basado en la inclusión de los antígenos PCAQ en el vector viral MVA que transfiere los antígenos codificados. El esqueleto MVA no es nuevo y, por lo tanto, los datos de biodistribución obtenidos con los vectores de inmunoterapia MVA-HBV del solicitante y otros vectores MVA son pertinentes, al igual que los datos de los experimentos realizados utilizando diversas vías de administración parenteral, como la intraperitoneal, subcutánea, vías mucosas, intramuscular e intravenosa. En el ensayo clínico, MVA-PCAQ se administrará por vía intramuscular o intravenosa. No se ha realizado ningún estudio de biodistribución de MVA-PCAQ por vía intravenosa. Sin embargo, la vía intravenosa está respaldada por estudios de biodistribución de MVA-H5T4/TroVax, en los que el vector MVA es el mismo que en MVA-PCAQ. Además, de acuerdo con una revisión bibliográfica sobre la biodistribución de vectores candidatos basados en MVA y en el virus de la vaccinia, existe un consenso en cuanto a que los mayores niveles del vector se detectan en los respectivos lugares de inyección y, aunque se produce una biodistribución a los tejidos cercanos y distales y los niveles varían según la vía de administración, los niveles del vector disminuyen rápidamente en todos los tejidos y no persisten a largo plazo.

El estudio de biodistribución y excreción realizado conforme a las buenas prácticas de laboratorio (BPL) en ratones BALB/c con los vectores clínicos ChAdOx1-HBV y MVA-HBV se ha posicionado como estudio fundamental de biodistribución para la solicitud del ensayo clínico con ChAdOx1-PCAQ y MVA-PCAQ, ya que los esqueletos de los vectores ChAdOx1 y MVA son los



mismos, siendo la secuencia del casete del antígeno la única diferencia y, en general, se acepta que el esqueleto del vector es el que determina la biodistribución y no el antígeno codificado o inserto. En el caso de los vectores virales ChAdOx1, la entrada en las células depende de las proteínas de la cápside viral, que son las mismas en ChAdOx1-PCAQ y ChAdOx1-HBV. Por tanto, el tipo y el número de células que serían infectadas por ChAdOx1-PCAQ y ChAdOx1-HBV serán similares para una vía de administración dada, independientemente del antígeno insertado.

En el estudio de biodistribución y excreción el vector clínico ChAdOx1-HBV se administró por vía intramuscular (i.m.) y mostró que, en los 28 días posteriores a la administración, ChAdOx1-HBV se eliminó de la mayoría de los tejidos y el MVA-HBV se eliminó por completo. No se detectó ácido desoxirribonucleico (ADN) en ninguna muestra de orina ni heces, lo cual indica la inexistencia de excreción viral. Dado que ChAdOx1-PCAQ se administrará mediante inyección intramuscular en seres humanos, se espera que cualquier biodistribución/liberación del ADN no infeccioso sea insignificante y, por tanto, represente un riesgo despreciable para el medio ambiente.

Según los datos del estudio, no se detectó ADN del MVA-HBV en las muestras de sangre en ningún punto temporal. No se observó excreción en la orina ni en las heces.

Estos resultados son, en conjunto, los esperados del uso de un vector viral incapaz de replicarse, como el MVA, y están en consonancia con los resultados de los estudios realizados con otros productos basados en vectores MVA. En las muestras tomadas del lugar de administración inmediatamente después de esta, habrá presencia de algún vector viral, ya que aún no habrá transfectado ninguna célula. Una vez que el MVA transfecta una célula, el vector viral se desensambla, pero no se podrán volver a ensamblar nuevos viriones, por lo que no transfectará ninguna otra célula. La transfección de células (incluso si son permisivas para la replicación del MVA) con ADN del MVA no provoca una infección viral. Inicialmente, los vectores virales concentrados están presentes en un pequeño volumen de líquido y solo una porción de ellos es capaz de transfectar las células de manera inmediata. A lo largo de una semana, más vectores virales van transfectando las células, ya sea a través de la afluencia de células presentadoras de antígeno hacia la zona o de una distribución gradualmente mayor del vector viral. También puede haber alguna extravasación vascular desde el lugar de administración. El MVA transfecta una gran variedad de tipos celulares, por lo que cualquier vector viral que se filtre a la sangre transfectará la primera célula apta con la que entre en contacto.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

La preparación del medicamento en investigación (PEI) se llevará a cabo en cabina de seguridad biológica, de acuerdo con el Manual de Farmacia.

Antes de transportar la jeringa para la administración, se fija firmemente un tapón de jeringa Luer lock autoajustable al extremo de la jeringa de administración para evitar derrames; a continuación, se introduce en una bolsa de plástico estéril que se sella y se coloca dentro de una segunda bolsa sellada. A continuación, se coloca en un envase de transporte apto y aislado etiquetado para indicar que contiene OMG. El PEI irá acompañado de un kit comercial antiderrames durante el transporte para su administración a los participantes. Todos los derrames se limpiarán de acuerdo con los PNT del centro del estudio.

Si la jeringa se prepara en el lugar de administración del PEI pero se transporta una distancia corta y/o pasa cierto tiempo, se cerrará el tapón de la jeringa Luer lock después de desechar la aguja



utilizada para extraer el volumen inyectable. La aguja para administración se insertará justo antes de la administración.

Después de la administración, el lugar de la inyección se descontaminará con un desinfectante adecuado (como se describe a continuación), p. ej., una toallita con alcohol convencional. La jeringa y la aguja de administración, las cánulas i.v. y los viales del PEI se colocarán en un recipiente para objetos punzocortantes etiquetado para indicar que contiene OMG.

El lugar de la inyección intramuscular se cubrirá con un apósito oclusivo estéril que se retirará después de 10 minutos y se eliminará como residuo de riesgo biológico de acuerdo con la política del centro. A continuación, el lugar de la inyección se deja secar antes de volver a limpiarlo con desinfectante. Cada participante permanecerá en el centro durante un mínimo de 30 minutos después de cada inyección.

Después de la inyección intravenosa, la vía de acceso i.v. del catéter se enjuaga con solución de NaCl al 0,9 % para que el riesgo de reflujo del PEI sea insignificante.

Se utilizará como mínimo guantes, protección ocular y delantal o bata desechable.

Los adenovirus son resistentes a los desinfectantes lipídicos (porque carecen de envoltura), pero son inactivados por otros desinfectantes habituales, por ejemplo: AIP al 70 %, hipoclorito de sodio al 1 %, alcohol etílico, glutaraldehído al 2 % y dodecilsulfato de sodio al 0,25 %. Los poxvirus son sensibles a diversos desinfectantes químicos, como el formaldehído, el glutaraldehído, el etanol y el isopropanol. Por tanto, tales productos químicos eliminarían eficazmente cualquier virus liberado por derrames accidentales durante el estudio. Los centros utilizarán desinfectantes viricidas de amplio espectro a base de cloro.

No hay recomendaciones para los participantes del ensayo clínico en lo que respecta a la prevención de la diseminación, ya que no se prevé la excreción del virus. Sin embargo, para evitar cualquier posible exposición durante el embarazo de la pareja, se informará a los participantes sobre medidas en el caso de embarazo, relaciones sexuales y métodos anticonceptivos.

El personal que tome las muestras y esté implicado en su manipulación, almacenamiento y transporte adoptará las mismas precauciones de seguridad que el personal implicado en la manipulación del PEI, así como aquellas relacionadas con la manipulación de muestras de origen humano de acuerdo con la política del centro y el manual de laboratorio. En el manual de laboratorio facilitado específico del estudio se proporcionan instrucciones detalladas sobre la conservación y el transporte de muestras.

La CNB recuerda que cuando se manipulan muestras de pacientes se deben aplicar medidas de bioseguridad para riesgo biológico de tipo 2 (BSL-2, por sus siglas en inglés).

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.



Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 26 de junio de 2023