

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/24/16
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10Jun2024
d) Título del proyecto:	Ensayo aleatorizado en fase I/II en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) negativo para VPH, locorregionalmente avanzado y recién diagnosticado, en el que se evalúa una inmunoterapia activa dirigida al mutanoma, iniciada al finalizar el tratamiento primario o en el momento de la recidiva. Código del ensayo clínico: TG4050.02
e) Período propuesto para la liberación:	Parte de fase II del ensayo clínico TG4050.02: del 24 de noviembre de 2024 al 30 de diciembre de 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Promotor:	Transgene 400 Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation CS80166 67405 Illkirch Graffenstaden cedex FRANCIA
-------------------------------------	-----------	--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>

Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
<p>b) Identidad del OMG (género y especie):</p> <p>El organismo modificado genéticamente (OMG) final es TG4050 y consta de un vector de la vaccinia recombinante, poco replicativo, formado por el genoma del virus de la vaccinia modificado de Ankara (MVA) que contiene transgenes insertados que codifican neoantígenos específicos del tumor del paciente.</p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>La elegibilidad de los neopéptidos del tumor específico del paciente identificados para formar parte de un fragmento de inserción de casete de expresión depende de varios criterios que incluyen homología de secuencia y propiedades bioquímicas que podrían afectar a su estabilidad genética y, posteriormente, la generación del vector recombinante, como la hidrofobicidad. Se ha creado una herramienta personalizada para diseñar casetes de expresión optimizados basados en las propiedades antes mencionadas. La herramienta detecta y descarta cualquier combinación de neopéptidos que pueda dar lugar a una fusión proteica inadecuada. Cualquier candidato a neopéptido que ya presente características prohibidas o que induzca proteínas de fusión muy hidrófobas se descalifica de manera automática y se sustituye, si lo hubiera, por el siguiente candidato de la lista inicial.</p> <p>Después, como el TG4050 es un producto personalizado, no es posible evaluar la estabilidad genética de cada constructo de vector específico del paciente a lo largo del nivel de pase de la producción.</p> <p>Dos pruebas de liberación llevadas a cabo en cada lote de producto TG4050 demuestran su perfil genético correcto. Estas pruebas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La secuenciación del fragmento de inserción genético para el que se requiere una identidad del 100 % con la secuencia de referencia de nucleótidos para la liberación por lotes. • La traducción de la secuencia de nucleótidos en la secuencia de aminoácidos para la que se requiere una identidad del 100 % con la secuencia de referencia de aminoácidos para la liberación por lotes. 	

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: FR	

5. Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: FR	
- Número de la notificación: FR = 16964346	

6. Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: Reino Unido (GB); Estados Unidos	
- Número de la notificación:	

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG

<p>El riesgo global de la posible liberación del TG4050 al medio ambiente y a la salud humana se considera bajo. Esto se basa en las características de no replicación y no integración de la secuencia troncal vírica del MVA y la probabilidad insignificante de que se produzcan eventos de recombinación, incluidas las siguientes razones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se conoce ningún poxvirus humano capaz de complementar al MVA (precursor de TG4050) para generar un virus competente para la replicación. • Nunca se ha documentado una reversión espontánea del MVA al virus de la vaccinia (VV) competente para la replicación. • El TG4050 no puede producir partículas de vector de progenie en células humanas primarias; además, en estudios en humanos, los medicamentos de terapia genética basados en el MVA parecieron permanecer ubicados en el lugar de la inyección, ya que el ácido desoxirribonucleico (ADN) del vector no pudo detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la orina o la sangre de más de 150 participantes. En función de estas observaciones, se considera poco probable que se produzca una excreción significativa de partículas infecciosas. <p>Además de las medidas de control establecidas durante el ensayo clínico para evitar cualquier liberación significativa.</p>
--

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifiquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Poxviridae
ii) Género: Orthopoxvirus
iii) Especie: Virus de la vaccinia
iv) Subespecie:
v) Cepa: Virus de la vaccinia modificado de Ankara
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: MVA

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

El organismo parental no se encuentra de forma natural en el medio ambiente

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): El organismo parental no se encuentra de forma natural en el medio ambiente

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede

5. a) Técnicas de detección

Ver 5.b).

5. b) Técnicas de identificación

La identidad de la cepa de MVA se determina mediante PCR. El ADN se extrae de la muestra de prueba con secuencias complementarias a las que flanquean el lugar de escisión de la eliminación II en el MVA.

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

Aunque el virus de la vaccinia (VV) natural figura en el Anexo III de la Directiva 2000/54/CE con un nivel de riesgo de clase 2, el vector del virus de la vaccinia modificado de Ankara (MVA) que se usa en el TG4050 no está clasificado en los registros de la Comunidad.

Aunque el virus de la vaccinia modificado de Ankara (MVA) es una subcepa del virus de la vaccinia (VV), se ha atenuado tras 570 pases del virus de la vaccinia corioalantoidea de Ankara (CVA) de burro en fibroblastos de embrión de pollo (FEP) primarios y, por tanto, presenta características diferentes.

Dado que no existe una norma comunitaria para el MVA, la Comisión Nacional de Bioseguridad lo clasifica como riesgo de tipo 2, dado que está previsto realizar la prueba en España.

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

Las ventajas de un virus de la vaccinia combinado con una patogenicidad reducida hacen que el MVA sea un vector de expresión atractivo (Goossens M. et al., 2013). Dichas ventajas son:

- Restricción de la célula huésped y baja replicabilidad en células humanas: El MVA crece bien en las células aviares, pero no puede

replicarse en las células humanas ni en la mayoría de las células de otros mamíferos analizadas (Okeke M.I. et al., 2006), (Verheust C. et al., 2012). La cepa está muy atenuada debido a 6 eliminaciones principales en su ADN, como se ha descrito antes. Se espera que la retromutación del MVA a un fenotipo replicativo sea muy improbable porque la restricción y atenuación de la replicación del MVA es muy probable que se base en una multitud de productos génicos faltantes o solo funcionales en parte (Meisinger-Henschel C. et al., 2010). Se requiere la reparación de múltiples genes para restaurar por completo la capacidad del MVA para replicarse de manera eficiente en células humanas. Esto da como resultado la incapacidad de detectar retromutantes espontáneos (Wyatt L. et al., 1998).

- No integrativo: La expresión del genoma del virus no requiere la integración del genoma de la célula huésped. Como el virus permanece en el citoplasma, (Moss B., 1990; Schramm B. y Locker J.K., 2005), no hay riesgo de mutagénesis por inserción. Esta característica del vector MVA elimina el riesgo de transformación de la célula huésped, como la adquisición de un fenotipo maligno, que resulte en la inserción cromosómica ectópica del ADN.
- No propagativo: El MVA ya no es capaz de generar partículas infecciosas (Meyer H. et al., 1991) (Sutter G. y Moss B., 1992). Numerosos estudios han documentado que el MVA se propaga mal en todas las líneas celulares continuas humanas analizadas (Blanchard T.J. et al., 1998), (Mayr A., 1966) y no se propaga en fibroblastos humanos primarios o en células mononucleares primarias de sangre periférica (CMSP), células dendríticas y monocitos (Drexler I. et al., 1998). También se ha demostrado en macrófagos primarios que el virus de la vaccinia de tipo salvaje (cepa WR) se bloquea en varias fases tardías de la infección vírica, incluida la replicación del ADN vírico y la producción de viriones de progenie infecciosa (Broder C.C. et al., 1994). Por lo tanto, es probable que el MVA también sea defectuoso en estas fases de su ciclo de vida vírica en este tipo de células.
- Patogenicidad baja: El MVA no es un patógeno animal. El MVA se administró con éxito por diferentes vías (s.c., i.m. e intraperitoneal [i.p.]) en diferentes especies (ratones, lechones, terneros, perros, gatos, macacos y elefantes) sin efectos secundarios significativos (Hochstein-Mintzel V. et al., 1972; Mayr A. y Danner K., 1979) (Mayr A. et al., 1975; Mayr A. et al., 1978). En estudios con animales en conejos, ratones y monos, la virulencia de la cepa MVA se redujo de forma clara en comparación con la cepa Elstree utilizada para la producción de la vacuna contra la viruela (Hochstein-Mintzel V. et al., 1975). Tampoco es virulenta en animales inmunodeprimidos (ratones y conejos irradiados). (Mayr A. et al., 1978) (Werner G.T. et al., 1980). Además, el MVA no es patógeno en aves adultas (Mayr A., 1966). De forma más reciente, los estudios en animales han demostrado que el MVA es seguro e inmunogénico en modelos de ratones y macacos sanos e inmunodeprimidos (Earl P.L. et al., 2004) (McCurdy L.H. et al., 2004).

- Buen perfil de seguridad y alta inmunogenia: En la bibliografía, se ha informado de múltiples ensayos clínicos en humanos con vectores derivados de la vaccinia, y el MVA en monoterapia se ha administrado a >100 000 voluntarios. El MVA se utilizó con éxito sin efectos secundarios significativos en humanos en el contexto de la campaña alemana de vacunación contra la viruela en los años 70. (Mayr A. et al., 1975) (Stickl H. et al., 1974) (Mayr A. et al., 1978). Solo se asociaron efectos secundarios leves o moderados con el uso de esta vacuna: reacción local (enrojecimiento) que demostró que los participantes respondieron a la inmunización, fiebre (en aproximadamente el 2 % de los vacunados) y síntomas «similares a la gripe» (en aproximadamente el 4 % de los vacunados) (Mahnel H. y Mayr A., 1994) (Mayr A. et al., 1978) (Stickl H. et al., 1974). Más tarde, se evaluó la seguridad y la inmunogenia del MVA a diferentes dosis y diferentes vías de administración en voluntarios inmunes a la vacuna y en no vacunados. El MVA demostró ser seguro y la respuesta inmunitaria fue dependiente de la dosis (Vollmar J. et al., 2006). El vector también se evaluó como una alternativa a Dryvax® en voluntarios adultos no vacunados y voluntarios inmunes a la vaccinia. Los participantes recibieron el MVA o placebo por vía i.m. seguido de exposición a Dryvax® a los 3 meses. La vacunación con MVA demostró ser segura e inmunogénica y mejoró la seguridad e inmunogenia de la posterior vacunación con Dryvax® (Parrino J. et al., 2007), incluso en individuos inmunodeprimidos como los participantes con el VIH (Greenberg R.N. et al., 2013). También se investigó la seguridad y la inmunogenia del MVA como vacuna contra la viruela en un ensayo clínico en fase I, controlado, con participantes sanos (n = 15) y con participantes que padecían rinitis alérgica leve, tenían antecedentes de dermatitis atópica (DA) o presentaban DA leve (von Sonnenburg F. et al., 2014). El MVA se administró mediante inyecciones s.c. el día 0 y la semana 4. Se demostró que el MVA se tolera igual de bien y es tan inmunogénico en todos los participantes inscritos, con dolor de leve a moderado y enrojecimiento en el lugar de la inyección como las reacciones adversas más frecuentes. No hubo diferencias en el perfil de seguridad e inmunogenia del MVA en participantes sanos ni en aquellos con DA o rinitis alérgica.
- Sin impacto preinmunitario: El MVA atenuado se puede utilizar como agente inmunizante en condiciones de inmunidad preexistente al vector (Ramirez J.C. et al., 2000).
- Gran capacidad de vectorización: El MVA es capaz de transportar hasta 10 kb de ADN insertado (Jolly D., 1994) y de producir virus recombinantes de manera eficiente y en grandes cantidades.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No es relevante, ya que el MVA no se encuentra de forma natural en el medio ambiente. Además, como se explicó antes, el MVA está muy restringido por las células huésped y se replica de manera eficiente en las células FEP y BHK, pero no en las células humanas y de otros mamíferos.

No procede

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado previsto de la modificación genética es una finalidad terapéutica.

El OMG, TG4050, un MVA recombinante que codifica neoantígenos específicos del tumor del paciente se administrará a los pacientes mediante inyecciones subcutáneas (s.c.).

Una vez inyectado al paciente, se plantea la hipótesis de que el TG4050 enseñe al sistema inmunitario del paciente a desarrollar una respuesta inmunitaria celular contra los neoantígenos específicos, lo que dará como resultado la proliferación y activación de linfocitos T citotóxicos que eliminarán las células tumorales que albergan algunos de estos neoantígenos.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>

cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: El plásmido portará las secuencias que codifican neoantígenos específicos del paciente y secuencias para el MVA homólogo.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El vector plasmídico se replica en la bacteria Escherichia coli	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No procede.	
e) Fragmentos constituyentes del vector: El plásmido que porta secuencias que codifican neoantígenos específicos del paciente contiene de 1 a 3 casetes de expresión que incluyen la fusión de los neopéptidos del paciente y el promotor, así como BRD3 y BRG 3 correspondientes, respectivamente, al grupo de recombinación derecho y al grupo de recombinación izquierdo que flanquean la eliminación III del genoma del MVA.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	
El OMG TG4050 generado por recombinación homóloga en forma de un procedimiento de infección/transfección simultánea en fibroblastos de embriones de pollos (FEP) entre el plásmido que porta secuencias que codifican neoantígenos específicos del paciente y el organismo receptor MVA que contiene el gen marcador mCherry.	

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

Consulte el apartado C.1.i

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción: Cada casete de expresión contiene una fusión de neoantígenos del paciente que es una secuencia que codifica varios neoantígenos del paciente identificados separados por enlazadores y un activador tardío o temprano del virus de la vaccinia. El fragmento de inserción tiene de 1 a 3 casetes de expresión según el número de neoepítomos identificados en el paciente, con cada casete de expresión precedido por un activador diferente.</p>	
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Síntesis sintética para la fusión de neoantígenos del paciente ensamblados a partir de oligonucleótidos sintéticos o productos de PCR.</p>	
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:</p> <p>Los activadores impulsarán la fusión de la expresión de los neoantígenos del paciente.</p> <p>Los neoantígenos tumorales específicos del paciente son la secuencia de ADN de interés que se expresará para desencadenar el desarrollo de una respuesta inmunitaria celular específica dirigida contra los mismos neoantígenos tumorales del paciente determinado, lo que da como resultado la proliferación y activación de linfocitos T citotóxicos que eliminarán las células tumorales que albergan estos neoantígenos</p>	
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense):</p> <p>El fragmento de inserción está integrado por completo en la eliminación III del genoma del MVA mediante recombinación homóloga.</p>	
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>	

En caso afirmativo , especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):

Otros (especifíquense): Fusión de los neopéptidos del paciente (es decir: humano, *Homo sapiens*) obtenidos a partir de oligonucleótidos sintéticos.

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): primates
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: Homo
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie: <i>sapiens</i>
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar: N/P
ix) Nombre vulgar: humano

3. ¿Es el organismo vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética:

El OMG TG4050 se considera en todos los aspectos similar al receptor MVA mCherry en lo que respecta a los rasgos genéticos y las características fenotípicas.

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		

<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>		
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>		
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

<p>Como el TG4050 es un producto personalizado, no es posible evaluar la estabilidad genética de cada constructo de OMG de vector específico del paciente a lo largo del nivel de pase de la producción.</p> <p>Dos pruebas de liberación llevadas a cabo en cada lote de producto TG4050 demuestran el perfil genético correcto del producto del OMG TG4050. Estas pruebas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La secuenciación del fragmento de inserción genético para el que se requiere una identidad del 100 % con la secuencia de referencia de nucleótidos para la liberación por lotes. • La traducción de la secuencia de nucleótidos en la secuencia de aminoácidos para la que se requiere una identidad del 100 % con la secuencia de referencia de aminoácidos para la liberación por lotes.
--

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">otros <input type="checkbox"/></p>		

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

- *Riesgos asociados a los genes donantes*

Como las secuencias de epítomos específicas del paciente ya están presentes en dicho paciente, no se espera patogenicidad inducida adicional del donante.

- *Posible toxicidad inducida por el TG4050*

- Toxicidad

Con base en la larga historia de seguridad clínica mediante vectores de vacunas víricas del MVA, incluido MVA-BN[®], que está aprobado como vacuna contra la viruela en Canadá y la UE (con los nombres comerciales IMVAMUNE[®] e IMVANEX[®], respectivamente), así como otros productos basados en el MVA desarrollados por TRANSGENE (>890 pacientes), las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con estos productos basados en el MVA fueron reacciones de leves a moderadas en el lugar de la inyección y síndromes seudogripales (síntomas similares a la gripe, con fiebre, escalofríos y escalofríos intensos).

En este perfil se ignoró el transgén insertado en los productos basados en el MVA de TRANSGENE y se confirmó con los primeros datos de seguridad de TG4050 en ensayos clínicos en fase I (ensayo clínico TG4050.01 y ensayo clínico de la parte de fase I TG4050.02).

- *Posible riesgo de integración del TG4050*

El MVA, así como otros miembros de la familia *Poxviridae*, son únicos entre los virus de ADN, ya que se replican en el compartimento citoplasmático de la célula (Moss B., 1990) (Schramm B. y Locker J.K., 2005). En comparación con otros virus de ADN, la posibilidad de integración de su material genético en el cromosoma del huésped es, por lo tanto, muy baja. Además, la bibliografía carece de cualquier referencia a la integración del virus de la vacuna o MVA en el genoma de la célula huésped, o a eventos asociados, como la mutagénesis de inserción y el cáncer.

- *Posible riesgo de propagación del TG4050*

El MVA ya no es capaz de generar partículas infecciosas (Meyer H. et al., 1991) (Sutter G. y Moss B., 1992). Numerosos estudios han documentado que el MVA se propaga mal en todas las líneas celulares continuas humanas analizadas (Blanchard T.J. et al., 1998), (Mayr A., 1966) y no se propaga en fibroblastos humanos primarios o en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), células dendríticas y monocitos (Drexler I. et al., 1998). También se ha demostrado en macrófagos primarios que el virus de la vaccinia de tipo salvaje (cepa WR) se bloquea en varias fases tardías de la infección vírica, incluida la replicación del ADN vírico y la producción de viriones de progenie infecciosa (Broder C.C. et al., 1994). Por lo tanto, es probable que el MVA también sea defectuoso en estas fases de su ciclo de vida vírica en este tipo de células. El rescate del defecto de la gama de huéspedes en el MVA podría, en teoría, generar un virus que pudiera comenzar a propagarse en las células humanas primarias y diseminarse desde el lugar de la inyección. Esto parece poco probable por varias razones.

En primer lugar, en la actualidad no hay virus de la viruela de tipo salvaje endémicos en la población humana que puedan participar en un evento de rescate. En segundo lugar, los estudios han demostrado que el fenotipo de la gama de huéspedes del MVA es el resultado de múltiples mutaciones genéticas (Carroll M.W. y Moss B., 1997), lo que hace improbable la reversión espontánea y requiere que se produzcan múltiples eventos de recombinación para el rescate del fenotipo. Además, se espera que la retromutación del MVA a un fenotipo competente para la replicación sea muy improbable porque la restricción y atenuación de la replicación del MVA se basa con mucha probabilidad en una multitud de productos génicos faltantes o solo funcionales en parte (Meisinger-Henschel C. *et al.*, 2010).

- *Posible riesgo de transmisión horizontal del TG4050*

La posible diseminación del TG4050 a los trabajadores sanitarios y los miembros de la familia es un posible riesgo para este y todos los vectores de terapia genética. Sin embargo, no se han comunicado infecciones adquiridas en el laboratorio como resultado de la exposición a cepas del MVA o a vectores recombinantes derivados de estas cepas en la bibliografía científica o en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE. UU. (Verheust C. *et al.*, 2012) o durante los estudios clínicos llevados a cabo hasta ahora con otros productos similares basados en el MVA desarrollados por TRANSGENE.

Como estrategia de gestión de riesgos para evitar la transmisión horizontal, se han establecido una serie de medidas en el ensayo clínico TG4050.02, que incluyen:

- Provisión de procedimientos TG4050.02 (p. ej., procedimiento de preparación del TG4050, procedimiento de administración del TG4050, ficha técnica del TG4050 y manual del investigador del TG4050).
- Solo el personal designado y capacitado del centro del estudio participará en la manipulación de TG4050.
- Se debe usar equipo de protección personal al manipular el OGM TG4050.
- Almacenamiento de TG4050 en un área de farmacia de acceso restringido en un congelador cerrado con llave.
- Todos los suministros se etiquetarán como OMG y se transportarán en una bolsa a prueba de fugas.
- Gestión de residuos de material desechable y gestión de material no desechable en contacto con TG4050.

- *Posible riesgo de transmisión vertical del TG4050*

Dado que el ciclo de vida del MVA tiene lugar de manera exclusiva dentro del citoplasma (Moss B., 1990) (Schramm B. y Locker J.K., 2005), la probabilidad de transmisión vertical es muy baja.

Se investigaron los posibles efectos del medicamento de terapia genética basado en el MVA sobre la gestación, el parto y la lactancia temprana en ratones preñados (C57BL/6), y los efectos sobre la supervivencia de la descendencia con el producto TG4001 de TRANSGENE (MVA-HPV-IL2). La administración s.c. una vez por semana del TG4001 entre una semana antes del apareamiento y el día 1 después del parto (4 o 5 inyecciones) a niveles de 2×10^6 UFP por dosis o

2 x 10⁷ UFP por dosis no dio lugar a toxicidad materna ni a efectos adversos en el desarrollo embriofetal y prenatal y posnatal de la descendencia. También se llevaron a cabo estudios de biodistribución con el TG4001 que mostraron la ausencia de ADN del MVA en las gónadas.

Como estrategia de gestión de riesgos para evitar la transmisión vertical, los participantes en el ensayo clínico TG4050.02 deben utilizar métodos anticonceptivos fiables, según se define en el protocolo. Las participantes de sexo femenino deben hacerse una prueba de embarazo antes de incorporarse al estudio

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El OMG se puede detectar en el medio ambiente mediante el método de PCR con un conjunto de cebadores diseñados en las secuencias víricas flanqueadoras para cada vector recombinante.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad del OMG se puede confirmar mediante la secuenciación del fragmento de inserción genético con el método de secuenciación de próxima generación (SPG) y compararlo con el teórico basado en el vector vírico específico del paciente.

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

La liberación será la administración del medicamento en investigación OMG TG4050, en un entorno hospitalario o clínico, por inyección subcutánea a los pacientes como parte de un protocolo de ensayo clínico multicéntrico.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

No procede. El OMG TG4050 y su virus receptor del MVA parental no se encuentran de forma natural en el medio ambiente.

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Se prevé llevar a cabo la fase 2 del ensayo clínico TG4050.02 en 6 centros clínicos ubicados en España ubicados en:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre del centro: Hospital Clínico San Carlos Dirección: Calle Profesor Martin Lagos, s/n. 28040 – Madrid – España• Nombre del centro: Hospital Universitario La Paz Dirección: Paseo de la Castellana, 261. 28046 – Madrid – España• Nombre del centro: Hospital Universitari Vall d'Hebrón Dirección: Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 – Barcelona – España• Nombre del centro: Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran i Reynals (ICO L'Hospitalet) Dirección: Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203 – 08908 - L'Hospitalet de Llobregart- Barcelona – España• Nombre del centro: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) Dirección: Calle da Choupana, s/n – 15076 - Santiago de Compostela/ A Coruña - España• Nombre del centro: Hospital Regional Universitario de Málaga - Hospital Civil Dirección: Avenida Carlos Haya, sin número - 29010 – Málaga - España
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No se requiere ningún área específica para la zona de liberación. La sala en la que se administrará a los pacientes el OMG TG4050 es una sala de hospital convencional. Se solicitarán las precauciones adecuadas en la sala de hospital convencional donde se administre el OMG, sin tener en cuenta que su tamaño y el tamaño de la sala de hospital no afectarán al posible riesgo para el medio ambiente.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No se requiere ningún área específica para la zona de liberación. La sala en la que se administrará a</p>

los pacientes el OMG TG4050 es una sala de hospital convencional. Se solicitarán las precauciones adecuadas en la sala de hospital convencional donde se administre el OMG, sin tener en cuenta que su tamaño y el tamaño de la sala de hospital no afectarán al posible riesgo para el medio ambiente.

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No procede.

Dada la naturaleza de la administración del producto (subcutánea) y los procedimientos para el tratamiento de residuos, se espera que la exposición a biotopos significativos, áreas protegidas y suministros de agua potable sea insignificante o nula.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

No procede.

Dada la naturaleza de la administración del producto, los procedimientos para el tratamiento de residuos y las características de los organismos parentales del MVA que no se encuentran de forma natural en el medio ambiente, están muy restringidos por las células huésped y no se replican en células humanas y de otros mamíferos, la proximidad a otra flora y fauna no es motivo de preocupación.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

A partir de la parte de fase II del ensayo clínico TG4050.02, donde se iniciará la participación de los centros clínicos españoles, teniendo en cuenta:

_ la duración máxima del tratamiento con TG4050 de 20 inyecciones a una dosis de 1×10^8 UFP

_ se aleatorizará a 46 pacientes para recibir el tratamiento con TG4050

, la cantidad máxima del OMG TG4050 que se liberará será de $9,2 \times 10^{10}$ UFP.

b. Duración de la operación:

Se espera que el procedimiento completo de la administración desde la preparación de la jeringa dosificadora hasta la finalización del procedimiento de inyección dure 2 horas.

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

Se han establecido los procedimientos del ensayo clínico TG4050.02 para la manipulación del OMG TG4050 (p. ej., el procedimiento de preparación del TG4050, procedimiento de administración del TG4050, ficha técnica del TG4050 y manual del investigador del TG4050) y se proporcionan a los centros clínicos participantes.

El OMG se libera solo para uso clínico, se suministra en viales cerrados y se etiqueta de manera adecuada. La administración se lleva a cabo bajo la

responsabilidad del investigador, de acuerdo con el protocolo clínico y con respecto a las Buenas Prácticas Clínicas. El producto debe prepararse en condiciones asépticas que cumplan con las condiciones de las preparaciones inyectables. La zona utilizada para preparar el TG4050 para inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con una solución estándar a base de desinfectante activa en productos a base de MVA (p. ej., lejía >0,5 % de Cl; es decir, 5 g de cloro activo por litro de agua o cualquier otro desinfectante activo).

Durante todas las manipulaciones del OMG, se debe utilizar bata de laboratorio, gafas, guantes y mascarilla. Todo el transporte del OMG (vial o jeringa que contenga la dosis a inyectar) debe hacerse mediante el uso de un recipiente o bolsa a prueba de fugas. Antes de la administración, el producto debe prepararse en condiciones compatibles con las preparaciones inyectables. Además, el personal seguirá la política hospitalaria estándar recomendada para la manipulación de vacunas de virus vivos.

En caso de excreción accidental del OMG, cada superficie contaminada se tratará de acuerdo con los procedimientos hospitalarios convencionales para productos infecciosos. Se informa a todo el personal implicado en la manipulación del producto de que, en caso de contaminación cutánea, la piel debe lavarse de forma inmediata a fondo con lejía al 0,45 % de cloro activo o una solución de yodo y, en caso de contaminación ocular, se recomienda lavar y enjuagar a fondo con agua tibia del grifo (a baja presión) o, de forma ideal, con solución salina fisiológica, y un oftalmólogo debe hacer una exploración lo antes posible.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)

No procede.

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

El TG4050 ya se ha administrado a 38 pacientes en la parte de fase I del ensayo clínico TG4050.02, así como en el ensayo clínico TG4050.01, en las mismas condiciones que las previstas en la parte de fase II del ensayo clínico TG4050.02, y no se ha notificado ningún incidente relacionado con la manipulación del OMG TG4050, ni con el medio ambiente ni con la salud humana.

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Sapiens
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)

Mediante la administración subcutánea del OMG TG4050, la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana dará como resultado la expresión local de los neoantígenos específicos del tumor del paciente. La infección de estas células en el lugar de la inyección debe desencadenar la intervención de las células presentadoras de antígenos profesionales y la presentación de los neoantígenos específicos del tumor del paciente al sistema inmunitario. Después de la sensibilización y la maduración, el sistema inmunitario del paciente desarrollará una respuesta inmunitaria celular contra los neoantígenos diana, lo que dará como resultado la proliferación y activación de linfocitos T citotóxicos que eliminarán las células tumorales que albergan los neoantígenos.

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente

Existe una posibilidad insignificante de transferencia génica a otras especies bajo la liberación propuesta del OMG. Como se mencionó antes, el OMG se liberará en una sala de exploración clínica convencional y es poco probable que entre en contacto con otras especies animales. Para que los genes víricos codificados por el TG4050 se transfieran al genoma de otras especies de poxvirus, las células susceptibles tendrían que infectarse de manera simultánea con el poxvirus y coinfectarse con el vector, lo que es muy improbable.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: No se ha conferido ninguna ventaja o desventaja selectiva al TG4050 y el MVA parental no es endémico en la población humana.		

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

No se prevé que el TG4050 interactúe con organismos no diana debido a su gama de huéspedes muy restringida y a la forma de su liberación propuesta. En el improbable caso de una administración inadvertida a organismos no diana, sería improbable una mayor propagación, ya que varios estudios han demostrado que el MVA no es virulento en animales de laboratorio inmunocompetentes e inmunodeficientes y en cultivos de células humanas primarias.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

No procede

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Existe una posibilidad mínima de transferencia génica a otras especies bajo la liberación propuesta del OMG. El OMG se liberará en una sala de exploración hospitalaria y es poco probable que entre en contacto con otras especies animales. Además, el TG4050 como el virus MVA parental permanece ubicado en el citoplasma celular hasta la lisis de la célula infectada. Es poco replicativo (la replicación se interrumpe en una fase tardía del ciclo de vida del virus, después de la replicación del ADN, incluida la secuencia codificante del transgén; se interrumpe la morfogénesis del virión), no integrativo (ubicación citoplasmática) y no propagativo en células de mamíferos (que ya no pueden generar partículas)

infecciosas). No existe intercambio genético posible con otros poxvirus humanos, ya que no son endémicos en humanos. En los animales susceptibles a la infección por el virus (incluso si no son permisivos para su propagación), podrían producirse pocas oportunidades de recombinación genética con los poxvirus animales, ya que el nivel de replicación que tiene el ADN del vector en vivo es bajo y se limita a las células infectadas por el inóculo (sin generación de partículas infecciosas).

b) De otros organismos al OMG: Ver 7.a).

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No hay datos disponibles.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No hay datos disponibles.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

No se contempla la detección del OMG TG4050 en algunas muestras de pacientes (como sangre, orina o heces) para la parte de fase II propuesta del ensayo clínico TG4050.02.

En ocasiones anteriores, TRANSGENE realizó dicho análisis de detección de OMG en otros OMG partiendo del mismo vector parenteral del MVA que el de TG4050 administrado con la misma vía de administración y la misma dosis en ensayos clínicos. No se detectó ADN vírico de OMG mediante PCR aplicada en muestras de sangre u orina de ninguno de los pacientes que lo recibieron. La detección positiva se limitó al punto de inyección y de forma transitoria.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Hasta el momento, no se ha observado excreción vírica en humanos inyectados con el OMG y no se ha observado una diseminación significativa del OMG fuera del lugar de la inyección en estudios con animales que proporcionen evidencia del carácter no diseminativo del OMG que parece permanecer localizado en el lugar de la inyección. Por lo tanto, no se contempla ningún estudio de excreción vírica para la parte de fase II propuesta del ensayo clínico TG4050.02

3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos

No es aplicable, ya que no se prevé que el TG4050 interactúe con organismos no diana debido a su gama de huéspedes muy restringida, la forma de su liberación propuesta y la naturaleza transitoria esperada de su expresión génica.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplicable: el OMG se administrará a los pacientes mediante inyecciones s.c. en salas convencionales de hospitales o centros médicos.

5. Duración del seguimiento

Se llevará a cabo un seguimiento durante toda la participación del paciente en el estudio, incluido un periodo de seguimiento de la seguridad, como se define en el protocolo del estudio: se evaluará la seguridad de los pacientes que interrumpan el tratamiento del estudio, 30 días después de la última administración del tratamiento del estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

Las evaluaciones clínicas se llevarán a cabo de acuerdo con el calendario predefinido que se detalla en el protocolo del estudio. El periodo del estudio durante el cual se deben notificar todos los acontecimientos adversos (AA) y los acontecimientos adversos graves (AAG) empieza después de obtener el consentimiento informado del paciente y termina 30 días después de la última administración de cualquier tratamiento del estudio. Después de este periodo, los investigadores solo deben informar de los acontecimientos adversos graves (AAG) que se consideren relacionados con el tratamiento del estudio.

I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El lugar donde se preparará el producto para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con un desinfectante estándar activo contra el virus de la vaccinia.

Tras el alta del paciente, la sala del centro médico u hospital (superficies y suelo) y los aseos se limpiarán de forma estándar con un desinfectante activo contra el virus de la vaccinia.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El material en contacto con vectores víricos del MVA recombinantes como el TG4050 debe considerarse contaminado por material infeccioso. Debe almacenarse en recipientes adecuados para riesgos biológicos y descontaminarse antes de su eliminación. La descontaminación y la eliminación de todos los materiales contaminados y los productos no utilizados o utilizados en parte se gestionarán como residuos infecciosos de acuerdo con los procedimientos del centro.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos producidos a partir de la administración del TG4050 se limitarán a:

- Viales y agujas usados
- Hisopos usados y artículos utilizados para limpiar la zona inyectada
- Vendajes usados aplicados a los lugares de la inyección, si los hubiera
- Equipo de protección individual (p. ej., bata de laboratorio, gafas, bata para el paciente, ropa de cama, sábanas y toallas).

Se pudo administrar un total de 20 viales de TG4050 a cada uno de los 46 pacientes tratados en el ensayo clínico en fase II TG4050.02.

Cada administración dará lugar a los residuos identificados anteriormente.

3. (b) Tratamiento de residuos

Ver I.2.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

Se recomendará al personal que participa en la manipulación del TG4050 que actúe como se indica a continuación en caso de incidente con el uso del TG4001. Las instrucciones completas se proporcionan a los centros clínicos en los documentos «Ficha técnica» y «Directrices del PEI».

Derrame accidental:

La zona contaminada se debe asegurar y el acceso debe limitarse solo a las personas autorizadas para manipular el TG4050. El personal que participa en la limpieza del derrame debe usar guantes impermeables, bata, mascarilla quirúrgica y gafas de seguridad con protectores laterales.

El proceso de limpieza completo se describe en los documentos «Ficha técnica» y «Directrices del PEI» de TG450 proporcionados a los centros clínicos participantes.

Contaminación de la piel:

En caso de piel intacta (sin cortes ni pinchazos): retire la ropa contaminada (que debe tratarse como material infeccioso) y aplique de inmediato un pañuelo absorbente en la zona afectada. A continuación, se debe retirar el pañuelo absorbente, lavar la piel a fondo con un jabón suave y enjuagar con abundante agua del grifo.

El procedimiento de tratamiento de la piel con una solución de lejía al 0,45 % de cloro activo o con una solución de yodo se describe en detalle en los documentos «Ficha técnica» y «Directrices del PEI» de TG450 proporcionados a los centros clínicos participantes.

Se debe derivar a la persona expuesta a un médico experto en la atención y el tratamiento de pacientes con infecciones por el virus de la vaccinia, que realizará una supervisión médica. Se requiere la evaluación médica y el seguimiento de la persona expuesta hasta que se descarte una infección activa, o según lo exijan las políticas institucionales.

Contaminación ocular:

Los ojos afectados deben enjuagarse de inmediato con agua del grifo o, de forma ideal, con solución salina fisiológica (NaCl al 0,9 %) durante al menos 5 minutos. La persona lesionada debe recibir asesoramiento de un oftalmólogo lo antes posible.

Se requiere la evaluación médica y el seguimiento de la persona expuesta hasta que se descarte una infección activa, o según lo exijan las políticas institucionales. El procedimiento completo en caso de contaminación ocular se describe en los documentos «Ficha técnica» y «Directrices del PEI» de TG4050 proporcionados a los centros clínicos participantes.

Ingesta:

No se debe inducir el vómito. Deberá llamarse de inmediato al investigador o a un médico. Se requiere la evaluación médica y el seguimiento de la persona expuesta hasta que se descarte una infección activa, o según lo exijan las políticas institucionales.

Inhalación:

Este medicamento es una solución acuosa. En caso de salpicadura o inhalación de gotas del TG4050, la persona debe consultar a un médico de inmediato y se le debe hacer un seguimiento durante un periodo de al menos 2 semanas para garantizar que el participante sea asintomático y que no se haya producido ningún acontecimiento adverso grave inesperado como resultado de esta ingesta.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas

Ver J.1.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable

Se supervisará a los pacientes para detectar la aparición de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de acuerdo con el protocolo clínico. El personal del hospital y el promotor del estudio registrarán y evaluarán cada acontecimiento adverso grave, y lo notificarán a las autoridades sanitarias cuando proceda.

La probabilidad de propagación es muy baja en función de las características del vector vírico del MVA. Como se mencionó antes, el vector del MVA es poco replicativo y no propagativo. Por lo tanto, no se prevé ninguna propagación. Además, debe ser necesario un poxvirus competente para la propagación complementario para generar la propagación del vector. Este evento es poco probable, ya que en la actualidad no existe ningún poxvirus silvestre endémico en la población humana. Además, es poco probable que se produzcan varias mutaciones independientes, incluidas las restauraciones de las regiones eliminadas del genoma, para devolver este genoma a la estructura de su progenitor: el virus de la viruela. Este fenómeno nunca se ha observado durante la vacunación contra la viruela en humanos, y un mecanismo capaz de causar y seleccionar un evento de tal magnitud es difícil de concebir. Además, los estudios han demostrado que se requiere la reparación de múltiples genes para restaurar por completo la capacidad del MVA para replicarse de manera eficiente en células humanas. Esto es coherente con la incapacidad de detectar retromutantes espontáneos y respalda la seguridad del MVA como vector de vacuna.

Además, no se ha notificado propagación vírica durante la experiencia clínica previa con el TG4050 y con otros vectores del MVA recombinantes