

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/17/02
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	13/03/2017
d) Título del proyecto:	ESTUDIO DE FASE III DE ADXS11-001 ADMINISTRADO TRAS LA QUIMIORRADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO DE RIESGO ALTO: AIM2CERV (Advaxis IMmunotherapy 2 prevent CERVical recurrence, inmunoterapia con Advaxis para prevenir la recurrencia cervical)
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 01/08/2017 hasta 01/08/2022

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Advaxis, Inc. 305 College Road East Princeton, NJ 08540, EE. UU.
-------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

3. Definición de la OMG

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

b) Identidad del OMG (género y especie)

El OMG es una cepa atenuada de Listeria monocytogenes que se ha diseñado para expresar la proteína de fusión tLLO-E7. La secuencia de la proteína E7 se ha derivado del Virus del papiloma humano 16. La cepa de Listeria monocytogenes se denomina axalimogén filolisbac, también conocida como ADXS11-001. El axalimogén filolisbac es un medicamento clínico administrado a pacientes para el tratamiento del cáncer.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

El plásmido recombinante que mantiene la atenuación en axalimogén filolisbac y expresa el antígeno tumoral E7, se mantiene estable in vitro e in vivo. La estabilidad del plásmido in vitro se ha evaluado cultivando la bacteria en presencia y ausencia de presión de selección utilizando el antibiótico cloranfenicol. El plásmido es estable hasta 70 generaciones en las bacterias cuando se cultiva en ausencia de selección. Para evaluar la posible estabilidad del plásmido in vivo, se inyectó axalimogén filolisbac a ratones y posteriormente se aislaron bacterias de bazo para su cultivo en placas y recuento de las unidades formadoras de colonias (UFC) con y sin selección para el plásmido. No se observaron diferencias en la viabilidad bacteriana con o sin selección, lo que indica que el plásmido de axalimogén filolisbac se conserva in vivo hasta que el sistema inmunitario elimina las bacterias.

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: <i>NL, PL, RO, ES</i>	

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

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

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:

Estados Unidos (empleado en los EE. UU. para los ensayos clínicos bajo el IND estadounidense 13712)

- Número de la notificación: *N/A*

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

*El riesgo ambiental de la rotura de un vial es bajo. El axalimogén filolisbac es una *L. monocytogenes* atenuada y el producto se elimina y retira con facilidad utilizando limpiadores antimicrobianos. Cuando los pacientes reciban tratamiento con axalimogén filolisbac en los ensayos clínicos, recibirán un suministro de antibiótico para 7 días que deberán iniciar a tomar a partir de aproximadamente 72 horas después de la finalización de la administración del tratamiento del estudio. Además, los profesionales sanitarios del estudio clínico tienen la formación adecuada sobre manipulación segura de OMG y han implementado prácticas de bioseguridad para minimizar la exposición accidental del medio ambiente. Tras la administración del producto, las pacientes son tratadas con antibióticos. Las bacterias deberían ser eliminadas por el tratamiento antibiótico. El personal sanitario que maneja el producto ha recibido capacitación antes de usar el medicamento. De este modo, el riesgo ambiental a través de las pacientes también es muy bajo.*

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 type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input checked="" 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, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Género: <i>Listeria</i>
iii) Especie: <i>monocytogenes</i>
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>serovar 1/2 a</i>
vii) Nombre vulgar: <i>XFL7 (cepa de L. monocytogenes avirulento)</i>

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input checked="" type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input checked="" type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense):	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
<i>No procede</i>	

5.a) Técnicas de detección

La Listeria puede detectarse mediante preparación en placas con medios de cultivo bacterianos.

5.b) Técnicas de identificación

La Listeria puede detectarse mediante preparación en placas con medios de cultivo bacterianos e identificarse mediante métodos bioquímicos específicos, como las tiras reactivas para la detección de Listeria.

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

7. ¿Es el organismo receptor, 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		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	

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.

8. Información sobre reproducción: *La Listeria se reproduce mediante fisión binaria.*

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
40 minutos para una generación.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:
No procede, dado que la cepa de Listeria no se libera en el ecosistema

c) Modo de reproducción
Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:
Condiciones de crecimiento.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

(i) endosporas	<input type="checkbox"/>
(ii) quistes	<input type="checkbox"/>
(iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
(iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
(v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
(vi) huevos	<input type="checkbox"/>
(vii) pupas	<input type="checkbox"/>
(viii) larvas	<input type="checkbox"/>
(ix) otras (especifíquense)	No procede

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia
Condiciones de crecimiento

10.a) Vías de diseminación

Por lo general, las Listeria son bacterias procedentes del suelo; sin embargo, la L. monocytogenes también puede estar presente en alimentos crudos como la leche no pasteurizada, verduras crudas y aves de corral crudas o poco hechas. Tiene la capacidad de crecer a bajas temperaturas, lo que permite el crecimiento en condiciones de almacenamiento refrigerado.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Condiciones de crecimiento.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

*El ADXS11-001 es una cepa mutante de *L. monocytogenes*, creada mediante la inserción de un plásmido recombinante (específicamente, la cepa precursora denominada XFL7 que contiene el plásmido pGG55) que carece de *prfA*, el gen fundamental de la virulencia. El *prfA* es un factor de transcripción que actúa sobre numerosos genes, entre los cuales están todos los genes de la virulencia, que sin embargo no se necesita para el cultivo in vitro de la *Listeria*. Por tanto, XFL7 es no virulenta pero puede mantenerse en caldos de cultivo. El plásmido pGG55 contiene una copia del gen *prfA* mutado (mutación puntual D133V). El gen *prfA* mutado tiene deteriorada la capacidad de activar la expresión de los genes dependientes de *prfA*, lo que da como resultado la atenuación del ADXS11-001.*

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

*La cepa bacteriana utilizada en el ADXS11-001 es la cepa mutante XFL7, que carece de *prfA*, el gen fundamental de la virulencia. Dicho gen es un factor de transcripción que actúa sobre numerosos genes, entre los cuales están todos los genes de la virulencia (p. ej., *actA* y *LLO*), que sin embargo no se necesita para el cultivo in vitro de la *Listeria*. Por tanto, XFL7 es no virulenta pero puede mantenerse en caldos de cultivo.*

*La proteína recombinante de la vacuna se expresa a partir del plásmido pGG55 que contiene una fusión de *LLO* inactiva y *E7* de *HPV16* bajo el control del promotor de *LLO*. El plásmido también es portador de una copia del gen *prfA* mutado (*D133V*)*

para la retención in vivo por complementación de XFL7, la cepa sin prfA. Estos genes han sido introducidos en pAM401, el plásmido lanzadera de bacterias grampositivas y gramnegativas (Wirth, An et al., 1986) que puede amplificarse en E. coli, así como en Listeria, ya que la manipulación genética no puede llevarse a cabo fácilmente en organismos grampositivos. Por tanto, los genes del plásmido incluyen factores de replicación de bacterias grampositivas y gramnegativas así como marcadores de selección de resistencia a antibióticos (cloranfenicol) para bacterias grampositivas y gramnegativas. El plásmido se retiene in vitro por selección de cloranfenicol, mientras que la complementación de prfA está inactivada. In vivo, el plásmido es retenido por el sistema de complementación de prfA sin presión de selección ejercida por el cloranfenicol.

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?

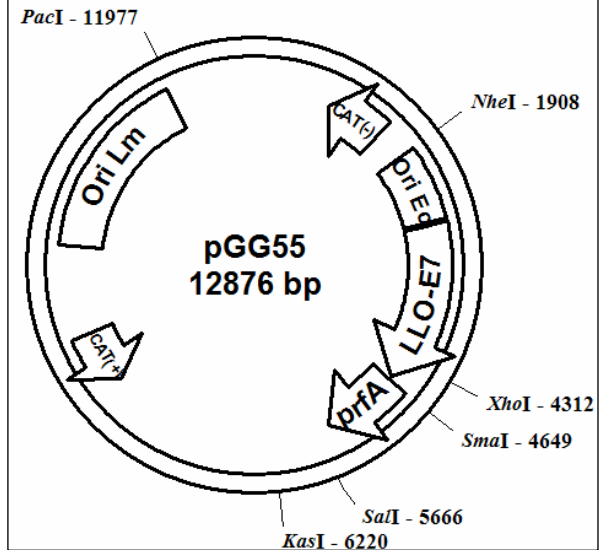
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

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 mapa esquemático del plásmido de pGG55 muestra determinados lugares de restricción y todos los genes activos que se indican continuación: OriLM: genes de replicación para *L. monocytogenes*, OriEc: genes de replicación para *E. coli*, prfA: prfA de *L. monocytogenes* incluido su promotor, tLLO-E7: proteína de fusión de *L. monocytogenes hly* y HPV16 E7 incluido el promotor de hly, Cat(+): gen de resistencia al cloranfenicol para *L. monocytogenes*, Cat(-): gen de resistencia al cloranfenicol para *E. coli*. El NCI ha secuenciado el plásmido pGG55 en su totalidad.



c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Se replica en bacterias grampositivas y gramnegativas.

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Gen de la resistencia al cloranfenicol en el plásmido pGG55

e) Fragmentos constituyentes del vector

Se ha explicado en 1b

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense)

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

i) transformación

ii) microinyección

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:
<i>El fragmento de inserción que codifica la proteína de fusión tLLO-HPV16E7 está indicado en el esquema. La expresión de la proteína de fusión está bajo el control del promotor de transcripción bacteriano y de las secuencias de traducción. La proteína funcional HPV16E7 no puede ser expresada por ninguna célula eucariota.</i>
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
<i>El plásmido lanzadera pAM401 ha sido utilizado como esqueleto en el que se han introducido dos casetes de expresión: 1) el gen que codifica el factor de transcripción prfA con su promotor, para complementar la cepa mutante deficiente XFL7 y 2) el gen que codifica el antígeno de vacuna HPV16 E7 fusionado con el gen hly de Listeria (LLO), incluido el promotor de hly aguas arriba de LLO-E7. Todas las secuencias recombinantes han sido generadas mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) antes de la ligación para crear el plásmido pGG55.</i>
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
<i>El plásmido pGG55 contiene genes que incluyen factores de replicación de bacterias grampositivas y gramnegativas así como marcadores de selección de resistencia a antibióticos (cloranfenicol) para bacterias grampositivas y gramnegativas. La porción gramnegativa de pAM401 / pGG55 consiste en el vector comercial pACYC184, que ha sido bien caracterizado (New England Biolabs). El gen prfA codifica para que el PrfA mutado garantice la retención del plásmido mediante el ADXS11-001 in vivo. La proteína de fusión tLLO-E7 secretada por el axalimogén filolisbac es responsable de la generación de respuestas inmunitarias específicas para la proteína E7.</i>
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:
- en un plásmido libre <input checked="" type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/>
- Otros (especifíquense):
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?
Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
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 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 (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Virus del papiloma humano 16</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa: <i>cepa del papiloma humano 16</i>
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
(a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input checked="" 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: <i>No, debido a que el gen E7 se clona en un plásmido específico de Listeria para expresar la proteína de fusión tLLO-HPV16E7 que no es funcional ni patogénica.</i>		

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <i>Organismo BSL2</i>	

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: <i>al ser un OMG atenuado, descende la capacidad de supervivencia</i>			
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?			

SÍ <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
SÍ <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
SÍ <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Axalimogén filolissbac (consulte la sección A 3b para la identidad del OMG) mantiene el plásmido pGG55 recombinante de manera estable in vitro e in vivo. La estabilidad se ha explicado anteriormente (consulte la sección A 3c).

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"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
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		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

Axalimogén filolissbac puede detectarse en placas en el medio de cultivo selectivo para L. monocytogenes que contenga los antibióticos cloranfenicol y estreptomycinina.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

RT-PCR y secuenciación.

Axalimogén filolisbac puede identificarse utilizando un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La identidad positiva del axalimogén filolisbac contiene una deleción específica en el gen prfA (XFL7) y secreción de tLL0-E7 mediante «Western blot» (inmunoelctrotransferencia). La L. monocytogenes natural no contiene la deleción específica en el gen prfA y la secreción de E7 puede distinguirse con facilidad.

F. Información sobre la liberación

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

Axalimogén filolisbac es un medicamento clínico que se administra mediante perfusión intravenosa a pacientes para el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

Los lugares de liberación son los centros del ensayo clínico que participan en este ensayo clínico.

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC) - MADRID

Institut Català d'Oncologia (ICO) de l'Hospitalet de Llobregat – CATALUÑA

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca -- MURCIA

Hospital Universitario Ramon y Cajal – MADRID

Hospital General Universitario de Elche – VALENCIA

Hospital Universitario Central de Asturias – ASTURIAS

Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO) – VALENCIA

Hospital Universitari Vall d'Hebron – CATALUÑA

Hospital Universitario Reina Sofía – ANDALUCIA

Hospital Son Llätzer – ISLAS BALEARES

Hospital Universitario Son Espases – ISLAS BALEARES

Institut Català d'Oncologia (ICO) de Girona – CATALUÑA

Hospital Universitario Virgen de la Victoria – ANDALUCIA

Corporació Sanitària Parc Taulí – CATALUÑA

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – CATALUÑA

<i>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa – ARAGÓN</i>
<i>Hospital Universitario Virgen del Rocío – ANDALUCIA</i>
<i>Hospital Universitario La Paz -- MADRID</i>
b) Área del lugar (m ²): <i>no especificado: habitaciones de hospital convencionales</i> (i) lugar real de la liberación (m ²): (ii) área de liberación más amplia (m ²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <i>No corresponde, ya que no hay diseminación del medicamento.</i>
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <i>No corresponde</i>

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <i>Cada vial contiene $\geq 1 \times 10^9$ ufc</i>
b) Duración de la operación: <i>La administración i.v. de ADXS11-001 dura aproximadamente 60 minutos cada 3 semanas (semanas 1, 4 y 7 únicamente) (fase principal); en adelante, los sujetos recibirán una dosis adicional cada 8 semanas (semanas 15, 23, 31, 39 y 47) por un total de 5 dosis (fase de mantenimiento). El periodo de tratamiento total será de aproximadamente 1 año.</i>
(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: <i>Axalimogén filolissbac se transporta al centro receptor en viales criogénicos cerrados herméticamente. Cada vial cuenta con una etiqueta individual en la que se indica el contenido y la cantidad de material. Los viales se conservan en hielo seco o condiciones de envío equivalentes dentro de un recipiente de envío aislado. Los recipientes de envío están aislados para evitar la rotura y descongelación de los viales. El principal riesgo del envío de estos viales está relacionado con la rotura de los mismos. Si un vial se recibe roto, es posible que el producto se escape y contamine los componentes del envío. Axalimogén filolissbac es una L. monocytogenes atenuada presente habitualmente como bacteria del suelo. El producto se elimina con facilidad de las superficies con agentes limpiadores antimicrobianos normales. La probabilidad de rotura de los viales es baja por varios motivos. El producto se envía en recipientes de envío aislados, diseñados para evitar la rotura de los viales. La detectabilidad de la rotura de los viales es alta, porque las grietas serían visibles. El riesgo ambiental de la rotura de un vial es bajo.</i>

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

<i>Uso en estudios clínicos</i>

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 producto fue liberado para ensayos clínicos en los EE. UU. bajo el IND estadounidense 13712. No se han notificado efectos para el medio ambiente y la salud ambiental 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 objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecies:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar:

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

El mecanismo de acción del axalimogén filolisbac se describe a continuación.

- *Infección y crecimiento intracelular de la cepa de axalimogén filolisbac en células presentadoras de antígenos*
 - *Expresión y procesamiento del antígeno tLLO-E7 en células presentadoras de antígenos a través del mecanismo del proteasoma celular*
 - *Expresión de péptidos procesados en el andamiaje de histocompatibilidad mayor de clase I en la superficie celular de las células presentadoras de antígenos*
- Generación de la respuesta inmunitaria apropiada de la presentación de antígenos y el reconocimiento de afines*

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

Ninguna, con base en los estudios de diseminación realizados con axalimogén filolisbac.

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:		
<i>La atenuación en 4-5log del ADXS11-001 en comparación con la L. monocytogenes natural respalda el concepto de que la liberación del OMG probablemente no aumentará el carácter invasivo de dicha bacteria (Verch et al., 2004).</i>		

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

Las bacterias podrían extenderse posiblemente por el suelo y el agua.

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:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: <i>No observado en los cultivos de axalimogén filolissbac con otras bacterias como E. coli en ausencia del antibiótico cloranfenicol. No se ha investigado la transferencia horizontal del plásmido por conjugación o por otros medios a otras cepas de Listeria. La probabilidad de transferencia genética a otras bacterias o células eucariotas es baja debido a la falta de mecanismos de transferencia genética por parte de axalimogén filolissbac.</i></p>
<p>b) De otros organismos al OMG: <i>No se ha investigado la transferencia genética de otros microbios al axalimogén filolissbac.</i></p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: <i>No procede por falta de datos.</i></p>

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.)

<i>No procede.</i>

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

El manejo y la fase de seguimiento de vigilancia del axalimogén filolisbac consistirán en un ciclo de 6 meses de trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina o placebo equivalente, la obtención de una muestra de sangre para realizar un seguimiento del hemograma completo, el PMC, incluidas PCR y VSG, y hemocultivos a intervalos regulares. Estas pruebas se llevarán a cabo en todos los sujetos que hayan recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio. Todo sujeto que reciba al menos una dosis de ADXS11-001 será objeto de manejo y seguimiento, que incluirá los antibióticos a largo plazo después del tratamiento (6 meses) y una vigilancia de la seguridad a largo plazo. El tratamiento ampliado con un antibiótico oral tiene por objetivo aumentar la probabilidad de erradicación de la Lm. Tendrá lugar una visita al centro de investigación cada 3 meses (± 2 semanas) a partir del tercer mes después de la última dosis de tratamiento del estudio o inmediatamente en el momento de suspensión del estudio, a menos que el sujeto retire su consentimiento, durante 3 años. Los sujetos recibirán la primera dosis de trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina o placebo equivalente por vía oral aproximadamente 72 horas después de la última dosis de tratamiento del estudio o inmediatamente después de la suspensión del estudio. El rimetoprim/sulfametoxazol será el fármaco de primera elección en todos los sujetos, a menos que el sujeto sea intolerante o alérgico al mismo. En ese caso, se administrará ampicilina. La dosis de trimetoprim/sulfametoxazol consiste en un comprimido de 80 mg de trimetoprim/400 mg de sulfametoxazol administrado una vez al día durante 7 días consecutivos. La dosis de ampicilina consiste en 500 mg cuatro veces al día durante un periodo de 7 días consecutivos. Revise la ficha técnica aprobada del trimetoprim/sulfametoxazol o de la ampicilina y vigile la tolerancia del antibiótico, dado que puede ser necesario ajustar la dosis. En ensayos clínicos anteriores no se ha observado la diseminación de dichas bacterias.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede.

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

No corresponde.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede.

5. Duración del seguimiento

3 años. Consulte los detalles en el punto H.1. anterior.

6. Frecuencia del seguimiento

Cada tres meses. Consulte los detalles en el punto H.1. anterior.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todo medicamento en investigación puede eliminarse de conformidad con las políticas de la institución sobre eliminación de residuos biopeligrosos o siguiendo los pasos siguientes para el ADXS11-001.

El ADXS11-001 puede tratarse con un desinfectante con hipoclorito de sodio/NaClO/lejía para desinfección al 0,5 %. Como alternativa, puede usarse una solución de alcohol isopropílico al 70 %.

Los viales abiertos o sin abrir y los materiales residuales de la preparación i.v. se tratarán de conformidad con las disposiciones sobre residuos biopeligrosos del centro. Los materiales que no puedan tratarse como biopeligrosos deberán desinfectarse con una solución de hipoclorito de sodio (NaClO) al 0,5 % para desinfectarlos. La solución de lejía diluida al 10 % no deberá ser perjudicial para una campana y después de la limpieza con lejía puede hacerse otra con alcohol al 70 %. Si la farmacia no puede usar una solución de lejía para desinfección, deberá tratar los derrames accidentales durante 10 min con isopropanol al 70 %.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Tratamiento antibiótico para los pacientes.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Biopeligroso, vial de producto/set de infusión i.v. por paciente por dosis.

3(b) Tratamiento de residuos

Prácticas habituales de eliminación de residuos biopeligrosos. Los viales abiertos o sin abrir y los materiales residuales de la preparación i.v. se tratarán de conformidad con las disposiciones sobre residuos biopeligrosos del centro. Los materiales que no puedan tratarse como biopeligrosos deberán desinfectarse con una solución de hipoclorito de sodio (NaClO) al 0,5 % para desinfectarlos. La solución de lejía diluida al 10 % no deberá ser perjudicial para una campana y después de la limpieza con lejía puede hacerse otra con alcohol al 70 %. Si la farmacia no puede usar una solución de lejía para desinfección, deberá tratar los derrames accidentales durante 10 min con isopropanol al 70 %.

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

*Axalimogén filolisbac se transporta al centro receptor en viales criogénicos cerrados herméticamente. Cada vial cuenta con una etiqueta individual en la que se indica el contenido y la cantidad de material. Los viales se conservan en hielo seco o condiciones de envío equivalentes dentro de un recipiente de envío aislado. Los recipientes de envío están aislados para evitar la rotura y descongelación de los viales. El principal riesgo del envío de estos viales está relacionado con la rotura de los mismos. Si un vial se recibe roto, es posible que el producto se escape y contamine los componentes del envío. Axalimogén filolisbac es una *L. monocytogenes* atenuada presente habitualmente como bacteria del suelo. El producto se elimina con facilidad de las superficies con agentes limpiadores antimicrobianos normales. La probabilidad de rotura de los viales es baja por varios motivos. El producto se envía en recipientes de envío aislados, diseñados para evitar la rotura de los viales. La detectabilidad de la rotura de los viales es alta, porque las grietas serían visibles. El riesgo ambiental de la rotura de un vial es bajo.*

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

En caso de derrame o exposición accidental al axalimogén filolisbac durante la manipulación, el personal deberá actuar como se recomienda a continuación.

Derrames accidentales

Todos los derrames se manipularán de conformidad con los procedimientos de seguridad del centro aplicables o siguiendo las orientaciones que se dan a continuación.

- 1. En caso de derrame accidental de axalimogén filolisbac, aísle la zona e informe a las personas situadas en las cercanías. Póngase un equipo de protección personal (EPP) adecuado si no lo tiene puesto ya (p. ej., bata de laboratorio, guantes y máscara no ajustada con protección ocular o gafas protectoras). Retire los cristales rotos u objetos cortantes y colóquelos en un recipiente para objetos cortantes.*
- 2. Descontamine la zona del derrame de axalimogén filolisbac con papel secante sobre el mismo. Sature los papeles absorbentes con una solución de hipoclorito de sodio (NaClO) al 0,5 % y recoja el derrame empezando por la parte exterior del mismo y avanzando hacia el centro. Deje la solución del hipoclorito de sodio (NaClO) al 0,5 % en la zona durante 10 min aproximadamente. Deseche los papeles absorbentes en un recipiente para residuos biopeligrosos. Deseche todos los materiales, incluidos los EEP, en los recipientes para residuos biopeligrosos designados.*

Exposición al axalimogén filolisbac

Todos los casos de exposición se manejarán de conformidad con los procedimientos de seguridad del centro aplicables o siguiendo las orientaciones que se dan a continuación.

- 1. En caso de exposición accidental, retire y elimine los EEP o ropas contaminadas en los recipientes para residuos biopeligrosos designados.*
 - a. En caso de contaminación cutánea: lave concienzudamente la zona afectada con agua y jabón de manera inmediata.*
 - b. En caso de lesión por pinchazo de aguja: lave la zona afectada concienzudamente con agua y jabón y tápela con un vendaje estéril. Informe al IP, que determinará las acciones médicas apropiadas que deberán realizarse.*

En caso de contaminación ocular: enjuague concienzuda e inmediatamente la zona afectada hasta 15 minutos con un lavaojos; haga que el agua fluya por el ojo afectado desde la nariz hasta el extremo externo del ojo. Si solo se ha contaminado un ojo, evite la contaminación del otro (coloque la cabeza de manera que el ojo afectado esté situado debajo del otro).

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

Los pacientes que reciban tratamiento con el producto serán objeto de seguimiento para detectar acontecimientos adversos o acontecimientos adversos graves (AAG) conforme al protocolo clínico. El personal del hospital y el promotor del estudio recogerán y evaluarán cada AAG y las autoridades sanitarias serán informadas cuando corresponda.

*Cada paciente que reciba OMG recibirá trimetoprim/sulfametoxazol o ampicilina para 7 días para tomarlo a partir de aproximadamente 72 horas después de la finalización de la administración del tratamiento del estudio con el fin de eliminar las bacterias *Listera* del organismo del paciente.*

En caso de derrame accidental, se seguirán los procesos descritos en la sección J.1 para proteger el medio ambiente.