

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/18/17
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	29 de agosto de 2018
d) Título del proyecto:	Estudio clínico IMDZ-04-1702: Estudio de fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, para determinar la eficacia y la seguridad de CMB305 en sujetos con sarcoma sinovial NY-ESO-1+ irresecable localmente avanzado o metastásico, después de tratamiento antineoplásico sistémico de primera línea
e) Período propuesto para la liberación:	Del 01/01/2019 hasta el 11/06/2003

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Immune Design Corp.
-------------------------------------	---------------------

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide	<input type="checkbox"/>
	Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/>
	Virus ADN	<input 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)	Familia <i>Retroviridae</i> Subfamilia: <i>Orthoretrovirinae</i>	

b) Identidad del OMG (género y especie)
 Género: Lentivirus
 Especie: Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1

LV305 es un vector lentiviral de tercera generación purificado, deficiente en integración, incapaz de replicarse y con tropismo por las células dendríticas. LV305 se utilizará con G305 conjuntamente en un tratamiento de primovacunación seguida por vacunación de refuerzo conocido como CMB305:

- **LV305:** Un vector lentiviral derivado de la plataforma ZVEX de Immune Design que codifica la forma humana inalterada del antígeno del cáncer testicular NY-ESO-1 y está diseñado para sensibilizar el sistema inmunitario dirigiendo la inserción del antígeno de ARN a las células dendríticas *in vivo*.
- **G305:** Un componente de «refuerzo» del sistema inmunitario, que es una proteína NY-ESO-1 recombinante mezclada con el adyuvante glicopiranosil lípido A en emulsión estable (GLA-SE), un agonista del receptor de tipo *toll 4*. Téngase en cuenta que, como G305 no es un OMG, no se analiza en este documento.

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

La estabilidad genética de LV305 se verifica mediante secuenciación de los plásmidos clonados finales.

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: AT, BE, DE, DK, ES, FR, GB, IT, SE	

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: B/./././...	

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
- Número de la notificación: B/./././...

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

El posible impacto de LV305 en el medio ambiente es mínimo. LV305 se administrará en instalaciones sanitarias autorizadas en las que estén implantados procedimientos para la administración de vacunas elaboradas con OMG, la recogida y procesamiento de muestras de sangre y suero, y todos los equipos y el personal necesario para la evaluación clínica de los sujetos del estudio, con un nivel 2 de contención (Anexo V de la Directiva 2000/54/CE). No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al medio ambiente circundante.

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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): NP
ii) Género: Lentivirus
iii) Especie: Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1
iv) Subespecie: NP
v) Cepa: NP
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NP
vii) Nombre vulgar: ZVex2.0

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 <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: Atlántico <input type="checkbox"/> Mediterráneo <input type="checkbox"/> Boreal <input type="checkbox"/> Alpino <input type="checkbox"/> Continental <input type="checkbox"/> Macaronésico <input 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 type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input 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): Los lentivirus de tercera generación como ZVex2.0 no ocurren en la naturaleza y están modificados genéticamente en el entorno del laboratorio.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede.	

5.a) Técnicas de detección

Los métodos de análisis de LV305 incluyen un ensayo ELISA para el contenido de Vpx. Los métodos de PCR cuantitativa se utilizan para detectar la persistencia de LV305 en PMBC humanas de sujetos participantes en el ensayo clínico y también detectarían el vector ZVex2.0.

5.b) Técnicas de identificación

igual que en (a)

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:

Según la Directiva 2000/54, CE, ZVex2.0 es un agente biológico del grupo de riesgo 1, pues es improbable que cause enfermedades en humanos.

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.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No procede. ZVex2.0 no se replica, por lo que su ciclo de vida no es pertinente.
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede. ZVex2.0 no existe en la naturaleza, puesto que se fabrica en el laboratorio.
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: Los lentivirus de tercera generación como ZVex2.0 están diseñados genéticamente para experimentar una única ronda de infección y solo expresan el transgén de interés. No están diseñados para replicarse.

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 (especificuense) <input type="checkbox"/>
No procede. Los lentivirus de tercera generación como ZVex2.0 no se replican y no son capaces de formar estructuras de supervivencia.
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Los vectores lentivirales de tercera generación como ZVex2.0 tiene una capacidad de supervivencia reducida, ya que los ORF víricos están separados del vector de transferencia, lo que da lugar a viriones que solo pueden sufrir una única ronda de infección y expresar el transgén de interés. Son deficientes en integración e incapaces de replicarse. Además, ZVex2.0 ha sido modificado por ingeniería genética para actuar específicamente en células dendríticas y requiere penetración dérmica para iniciar la transducción de las células dendríticas.

10.a) Vías de diseminación

No procede.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

No procede.

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)

Ninguna

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) | <input type="checkbox"/> |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

LV305 es un vector con tropismo por las células dendríticas (CD) que se ha diseñado para transducir las CD de los pacientes para que expresen y procesen el antígeno NY-ESO-1 y estimulen la activación y proliferación de los linfocitos T. Son cinco los plásmidos que se utilizan para generar el lentivirus:

- A) Plásmido que codifica NY-ESO-1
- B) Plásmido que codifica Gap/Pol
- C) Plásmido que codifica la proteína accesoria Rev
- D) Plásmido que codifica la proteína accesoria Vpx

E) Plásmido que codifica la envoltura de SINVar1

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

Sí

No

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

No

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 type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
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)	

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

i) transfección de células empaquetadoras con los distintos plásmidos	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
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: Secuencia humana inalterada de NY-ESO-1 (Genbank NM_139250.1)
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: La secuencia donante es la secuencia humana inalterada de NY-ESO-1 (Genbank NM_139250.1) y se sintetizó y clonó en un vector plasmídico.

c) Función prevista de cada fragmento de inserción que forme parte del OMG

NY-ESO-1 es una proteína de 180 aminoácidos de 18 kDa, con una región aminoterminal rica en glicina y una región carboxiterminal extremadamente hidrófoba. No obstante, no hay signos de asociación a la membrana a nivel celular y se desconoce la función de NY-ESO-1. Tampoco hay un dominio funcional ni un dominio de unión obvios de los que se prevea que den pistas sobre otras proteínas de igual función. Mediante inmunohistoquímica y RT-PCR, la expresión de NY-ESO-1 solo se detecta en la espermatogonia inicial y se pierde paulatinamente con la diferenciación de los espermatozoides.

La expresión de NY-ESO-1 está regulada epigenéticamente mediante desmetilación de su promotor, y se observa en aproximadamente entre el 25 % y el 33 % de los casos de melanoma o cáncer de pulmón, esófago, hígado, estómago, próstata, ovario o vejiga y en >80 % en ciertos subtipos de sarcoma, incluido el sarcoma sinovial y el liposarcoma mixoide de células redondas.

Una revisión retrospectiva demostró que la expresión de NY-ESO-1 en los sarcomas de partes blandas se asociaba a una disminución de la supervivencia sin progresión de la enfermedad; el efecto pronóstico negativo de la expresión de NY-ESO-1 se ha observado también en otros tipos tumorales, incluido el cáncer de ovario (Komarov 2017). Por lo tanto, las estrategias inmunoterápicas dirigidas contra NY-ESO-1 ofrecen la posibilidad de ser aplicables en numerosas indicaciones oncológicas, sin perder una especificidad tumoral debido a su expresión restringida en tejidos hospedadores normales.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): ARN libre

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

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 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)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:

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 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

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
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

LV305 se ha diseñado como un vector lentiviral de próxima generación no replicativo en el que el genoma escindido garantiza que los vectores solo sean capaces de una única ronda de infección (Dull, 1998). No obstante, es posible que una recombinación concreta, conocida como recombinante psi-gag, pueda producirse en vectores convencionales de un genoma escindido entre la secuencia de encapsidación *psi* del genoma de transferencia y la secuencia *gag* del gen *gag* en las secuencias de *gag/pol* (Sastry, 2003). Sin embargo, LV305 se ha diseñado para minimizar aún más esta homología entre las secuencias de *psi* y *gag* mediante delección de un elemento clave y mediante optimización de codones que reduce la similitud de secuencia con la de *gag* parcial en el genoma de transferencia. En general, LV305 se mantiene genéticamente estable, lo que se confirma mediante secuenciación de los plásmidos clonados finales.

--

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 No procede.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: No están previstas medidas de detección en el medio ambiente.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: El análisis de identificación de LV305 mediante RT-PCR se utiliza para confirmar la identidad del vector LV305 que codifica NY-ESO-1. La detección de la proteína NY-ESO-1 se realiza mediante ELISA. Se trata de un ensayo en dos partes que consiste en una fase de transducción/cultivo postransduccional de las células, seguida de la detección de la proteína NY-ESO-1 utilizando un ensayo ELISA tipo «sándwich». Un análisis de la persistencia mediante PCR cuantitativa se emplea para detectar ADN del vector LV305 retrotranscrito en PBMC humanas de sujetos en el periodo basal durante el periodo de <i>screening</i> del ensayo y, posteriormente, después de la administración a los 4, 6, 12 y 24 meses durante el ensayo clínico.

F. Información sobre la liberación

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

LV305 se evaluará en un estudio de fase III, IMDZ-04-1702, como parte del tratamiento inmunoterápico con CMB305. CMB305 consiste en dos agentes inmunoterápicos activos diferentes administrados de forma sucesiva en una pauta de «primovacunación seguida de vacunación de refuerzo». Un agente es LV305, un
--

vector lentiviral que codifica el antígeno del cáncer testicular NY-ESO-1 y está diseñado para «sensibilizar» el sistema inmunitario. El otro agente es G305, un componente de «refuerzo» del sistema inmunitario, que no es un OMG y, por lo tanto, no se describe en este documento.

Aproximadamente 248 sujetos que tengan sarcoma sinovial que exprese *NY-ESO-1* serán incluidos y asignados de forma randomizada en una proporción 1:1 al tratamiento con CMB305 o placebo. No se espera ningún beneficio medioambiental significativo como consecuencia de la liberación.

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 checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

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

Centro: Hospital Universitario Miguel Servet
Dirección del centro: Oncología Médica,
Edificio Maternidad, Planta 8
Paseo Isabel La Católica, 1-3
Zaragoza, 50009
España

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre
Dirección del centro: Servicio Oncología Médica
Edificio Maternidad 2ª Planta
Avenida de Andalucía s/n
Madrid, 28041
España

Centro: Hospital Universitario Vall d'Hebron
Dirección del centro: Hospital de día Oncología
Edificio general 2ª planta
Servicio de Oncología. Hospital Vall d'Hebron
P.Vall d Hebron 119-129
Barcelona, 08035
España

Centro: Hospital Universitario Virgen del Rocío
Dirección del centro: Servicio de Oncología Médica. Hospital
General
Planta baja, sala de investigación.
Avenida Manuel Siurot sn

<p>Sevilla, 41013 España</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p style="padding-left: 40px;">(i) lugar real de la liberación (m²): No procede</p> <p style="padding-left: 40px;">(ii) área de liberación más amplia (m²): No procede</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: LV305 se administrará en instalaciones sanitarias autorizadas en las que estén implantados procedimientos para la administración de vacunas elaboradas con OMG, la recogida y procesamiento de muestras de sangre y suero, y todos los equipos y el personal necesario para la evaluación clínica de los sujetos del estudio, con un nivel 2 de contención (Anexo V de la Directiva 2000/54/CE). No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante.</p>
<p>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 (subcutánea) y la ausencia de excreción prevista, el riesgo de exposición accidental de la flora y la fauna es insignificante.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: A cada sujeto le administrarán 4 inyecciones subcutáneas de 1 ml independientes de 1×10^{10} vg/ml los días 1, 22, 50 y 78. En España, está previsto incluir 15 sujetos. Suponiendo que todos los sujetos incluidos reciban todas las inyecciones de LV305 especificadas en el protocolo, se administrarán un total de 240 dosis de LV305, lo que equivale a un máximo de 240 ml de LV305, que contendrán un total de $2,4 \times 10^{12}$ vg liberados durante el periodo de tratamiento.</p>
<p>b) Duración de la operación: Immune Design tiene previsto poner en marcha el estudio IMDZ-04-1702 en España a comienzos de 2019. Está previsto que la inclusión en España haya finalizado a mediados de 2020.</p>
<p>(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p style="padding-left: 40px;">Todos los investigadores principales e investigadores colaboradores que participen en el estudio tendrán las cualificaciones necesarias por educación, formación y experiencia para asumir la responsabilidad por la realización correcta del ensayo de conformidad con las normas expuestas en la Directriz E6 de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización. Los centros clínicos en los que vaya a llevarse a cabo el estudio serán evaluados exhaustivamente antes de la puesta en marcha del estudio para</p>

garantizar que las instalaciones sean adecuadas para conservar y administrar la vacuna, y que dispongan de instalaciones apropiadas para la recogida y almacenamiento de muestras humanas. La evaluación la realizarán en visitas de cualificación y puesta en marcha del centro adjuntos de investigación clínica de Medpace (CRO) actuando en nombre de IMDZ.

Asimismo, todo el personal del centro clínico que intervenga en la manipulación o administración de la vacuna del estudio recibirá formación según el protocolo del estudio y toda la documentación complementaria, incluidos los manuales de materiales del ensayo clínico y de laboratorio específicos para el estudio. Antes de la puesta en marcha del estudio IMDZ y Medpace (CRO) impartirán una formación exhaustiva específica para el estudio mediante una reunión oficial con los investigadores locales, una visita de puesta en marcha del estudio en el centro o ambas.

El riesgo de transmisión de virus recombinantes a trabajadores sanitarios expuestos es muy bajo. No ha habido casos de transmisión al personal sanitario en ninguno de los estudios con LV305.

Los procedimientos de preparación de la vacuna se describen en el protocolo clínico. LV305 está clasificado como un agente biológico de grupo 1, dado que es improbable que cause una enfermedad en humanos.

La carga de jeringas puede realizarse empleando métodos asépticos convencionales que se detallan en el Manual de farmacia. IMDZ recomienda el uso habitual de las precauciones universales convencionales al manipular la vacuna directamente, tales como llevar una bata de laboratorio, gafas de protección y guantes.

En caso de derramamiento, LV305 se inactiva rápidamente con una solución de hipoclorito de sodio al 1 % (dilución 1:10 de lejía de uso doméstico) y puede contenerse fácilmente. Se facilitarán Hojas de datos de seguridad con cada producto y el personal del estudio recibirá instrucciones específicas sobre cómo actuar en caso de derramamiento, incluida información sobre contención, equipo de protección personal, desinfección y procedimientos de eliminación.

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

Está previsto que el ensayo clínico de LV305 se lleve a cabo en países de Norteamérica, Europa y la región Asia-Pacífico, estando situados la mayoría de los centros en regiones de clima árido, mediterráneo o templado. El riesgo de liberación de LV305 en el medio ambiente no guarda relación con las características climáticas.

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

Estudio de referencia	Lugar	Número de sujetos tratados	Dosis
Estudio de fase 1 ID-LV305-3013-001	EE. UU.	39	1×10^{10} vg
Protocolo de fase 1b IMDZ-C131	EE. UU.	68	1×10^{10} vg
Protocolo de fase 2 IMDZ-C232	EE. UU.	88	1×10^{10} vg

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): (i) Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
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)

LV305 está diseñado para sensibilizar el sistema inmunitario dirigiendo la inserción del antígeno de ARN a células dendríticas *in vivo*. LV305 expresa el antígeno del cáncer testicular NY-ESO-1 después de la transducción. La envoltura del vector, que es una variante modificada de la proteína de la envoltura del virus Sindbis facilita la unión a receptores presentes en las CD *in vivo* para inducir potentes respuestas efectoras polifuncionales y respuestas duraderas de los linfocitos T de memoria en los pacientes con cánceres positivos para NY-ESO-1 para causar la lisis de estas células y la resolución de su tumor.

G305, que es una proteína NY-ESO-1 recombinante mezclada con el adyuvante GLA-SE (un agonista completamente sintético del receptor 4 de tipo *toll* [TLR4] con una expresión elevada en las células dendríticas [CD]) es el componente de «refuerzo de la vacunación». TLR4 está presente en muchas células inmunitarias distintas y es esencial para la activación del sistema inmunitario innato. Una importante actividad de GLA-SE es su capacidad de estimular las CD y, cuando se administra con NY-ESO-1, esta activación favorece potentes respuestas inmunitarias adaptativas en las que intervienen los linfocitos T CD4+ y otras células inmunitarias efectoras. Como se ha indicado previamente, G305 no se aborda en este documento porque no es un OMG.

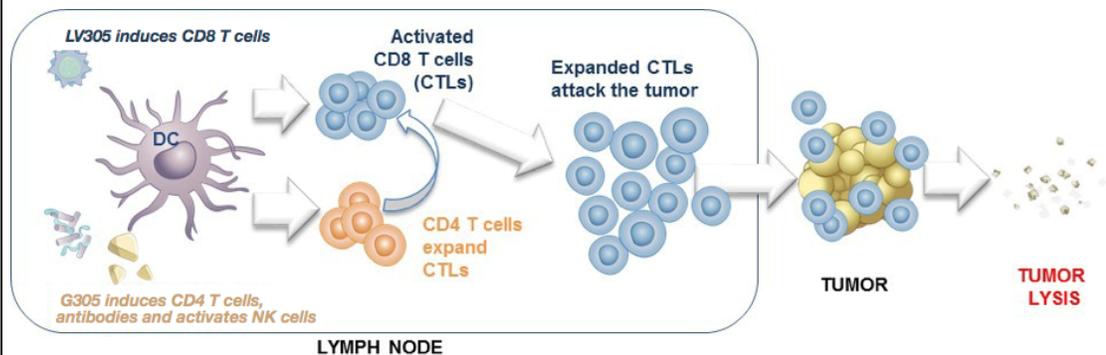
Se cree que las inmunoterapias dirigidas a antígenos que proporcionan resultados satisfactorios requieren la inmunidad mediada ampliamente por los linfocitos T CD8. En modelos preclínicos, el desarrollo o «sensibilización» de los linfocitos CD8T con el uso de un vector lentiviral, seguido por el «refuerzo» de la respuesta inmunitaria mediante una estrategia basada en proteína-adyuvante, puede dar lugar a una potente estimulación de la inmunidad antitumoral. Esta estrategia se aprovecha de las ventajas que ofrece cada agente para estimular las diferentes partes del sistema inmunitario (linfocitos T citolíticos CD8, linfocitos T cooperadores CD4, células NK, anticuerpos y células presentadoras de antígenos) que son necesarias para activar y generar una inmunidad potente y duradera ([Ramshaw 2000](#); [Woodland 2004](#)).

Las CD son esenciales para la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria y desempeñan un papel crucial a la hora de generar la inmunidad antitumoral celular. Una exigencia fundamental para generar respuestas antitumorales eficaces de los linfocitos T CD8 es la estimulación de la presentación antigénica en el contexto de las moléculas del MHC de clase I por las CD, que también expresan señales coestimuladoras que estimulan los linfocitos T. Los vectores lentivirales ofrecen un método muy atractivo de inducir potentes respuestas de los linfocitos T puesto que: (1) pueden transducir células que no están en división, como las CD; (2) impulsan de forma eficaz la transcripción y traducción *de novo* del antígeno, que da lugar a la presentación de las células MHC-1; y (3) estimulan la expresión de moléculas coestimuladoras debido a sus elementos víricos que desencadenan la transducción de señales de receptores de tipo *toll* en células transducidas. IMDZ ha desarrollado una plataforma basada en VL conocida como ZVex[®] que ha sido modificada mediante ingeniería genética para insertar genes codificantes de antígenos tumorales

en CD *in vivo*. Los VL de Zvex están pseudotipados con glicoproteínas de la envoltura del virus Sindbis (SINV), lo que permite la transducción de las CD después de la unión al receptor de la lectina de tipo C, DC-SIGN. Como consecuencia, el vector induce una magnitud elevada de respuestas inmunitarias de los linfocitos T CD8 funcionales, específicos de antígenos, después de una única inmunización en ratones.

Las investigaciones destinadas a potenciar una respuesta inmunitaria contra antígenos «no propios» muestran que los novedosos protocolos de primovacunaación seguida de vacunaación de refuerzo, es decir, que desencadenan una respuesta inmunitaria con un mecanismo y siguen con mecanismo diferente que puede potenciar el primero, permiten obtener unas respuestas sustancialmente más elevadas que cualquier de los mecanismos por separado (Nolz 2011). Esto es especialmente cierto cuando se estimulan partes distintas, aunque complementarias, de la respuesta inmunitaria (Pham 2009). CMB305 es una combinación de primovacunaación y vacunaación de refuerzo que puede inducir una potente respuesta de los linfocitos T CD8 mediante la administración de LV305 dos veces al inicio, seguida de forma sucesiva por G305, un producto emulsionado compuesto por una proteína NY-ESO-1 de longitud completa recombinante mezclada con un agonista de TLR4 llamado glicopiranosil lípido A formulado en una emulsión estable (GLA-SE), que se administra dos semanas más tarde. LV305 y G305 se administran después en una secuencia alterna para potenciar la respuesta. Las interacciones celulares se representan gráficamente en la Figura 1.

Figura 1: Interacción de los productos y las células en un protocolo de refuerzo con LV305 y G305 que genera una respuesta inmunitaria sinérgica para lisar las células tumorales.



Una infección vírica puede estimular eficazmente las CD para inducir potentes respuestas de los linfocitos T CD8 para destruir las células tumorales. Una vez LV305 transduce una CD, el gen insertado se expresa y sus péptidos se presentan en la superficie en el contexto del MHC-I para activar linfocitos T CD8 específicos del antígeno. Cuando se estimulan con GLA-SE, las CD también pueden presentar péptidos a través del MHC-II después de la absorción de la proteína NY-ESO-1 para activar linfocitos T CD4 específicos que proporcionan ayuda a los linfocitos T CD8. La administración con una combinación de primovacunaación y vacunaación de refuerzo puede potenciar sustancialmente la respuesta de los linfocitos T CD8.

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

La recombinación entre ADN genómico de LV305 con otros ADN genómicos, como el genoma humano u otros genomas víricos, incluido el VIH, en la célula hospedadora infectada, es improbable. LV305 se ha vuelto deficiente en integración debido a dos mecanismos redundantes (Tareen 2013). El primero entraña la interferencia con la actividad de la enzima integrasa. El segundo supone la delección del tramo de polipurinas que favorece la formación de formas episomales de ADN bicatenario. Estos episomas de ADN bicatenario retrotranscritos con una sola copia de LTR son una forma molecular que hace que sean incapaces de integración cromosómica. La deficiencia para integración se ha demostrado *in vitro* reduciendo los eventos de integración en 3 log₁₀, en comparación con un vector lentiviral con capacidad de integración. Además de la deficiencia para la integración, el diseño de LV305 incluye un plásmido de *gag/pol* que se ha optimizado en los codones para la producción de células y que está desprovisto del elemento de respuesta a Rev (RRE). La eliminación del RRE minimiza la probabilidad de recombinación psi-gag y proporciona una medida añadida de seguridad, reduciendo la posibilidad de formación de un RCL durante la producción del vector.

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:		

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

No procede. LV305 se administrará en instalaciones sanitarias en condiciones controladas y no puede establecerse fuera de las células hospedadoras.

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:
<p>La posibilidad de interacción de LV305 con otros organismos que no sean objeto de la investigación en el medio ambiente se limitaría a la exposición por contacto directo con el lugar de la vacunación o con superficies u objetos contaminados. Los organismos que no sean objeto de la investigación más probables incluirían los trabajadores sanitarios o las personas que tengan un contacto estrecho con los sujetos incluidos en el estudio. LV305 está diseñado para transducir células dendríticas y expresar NY-ESO-1 para estimular una respuesta inmunitaria. Los posibles efectos en los organismos que no sean objeto de la investigación son insignificantes debido a la especificidad para las células dendríticas, que están diferenciadas terminalmente y tienen una vida corta <i>in vivo</i>.</p>

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>La probabilidad de intercambio genético del OMG a otros organismos en los ecosistemas de liberación es improbable. LV305 se ha vuelto deficiente en integración debido a dos mecanismos redundantes (Tareen 2013). El primero entraña la interferencia con la actividad de la enzima integrasa. El segundo supone la delección del tramo de polipurinas que favorece la formación de formas episomales de ADN bicatenario. Estos episomas de ADN bicatenario retrotranscritos con una sola copia de LTR son una forma molecular que hace que sean incapaces de integración cromosómica. La deficiencia para la integración se ha demostrado <i>in vitro</i> reduciendo los eventos de integración en $3 \log_{10}$, en comparación con un vector lentiviral con capacidad de integración.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>La probabilidad de intercambio genético de otros organismos al OMG es improbable. LV305 se ha vuelto deficiente en integración debido a dos mecanismos redundantes (Tareen 2013). El primero entraña la interferencia con la actividad de la enzima integrasa. El segundo supone la delección del tramo de polipurinas que favorece la formación de formas episomales de ADN bicatenario. Estos episomas de ADN bicatenario retrotranscritos con una sola copia de LTR son una forma molecular que hace que sean incapaces de integración cromosómica. La deficiencia para la integración se ha demostrado <i>in vitro</i> reduciendo los eventos de integración en $3 \log_{10}$, en comparación con un vector lentiviral con capacidad de integración.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>La posible consecuencia de que LV305 se integre en el genoma, transduciendo células aparte de las CD, y se propague en el organismo objeto de la investigación es</p>

mínima. LV305 se ha vuelto deficiente en integración debido a dos mecanismos redundantes (Tareen 2013). El primero entraña la interferencia con la actividad de la enzima integrasa. El segundo supone la delección del tramo de polipurinas que favorece la formación de formas episomales de ADN bicatenario. Estos episomas de ADN bicatenario retrotranscritos con una sola copia de LTR son una forma molecular que hace que sean incapaces de integración cromosómica. La deficiencia para la integración se ha demostrado *in vitro* reduciendo los eventos de integración en 3 log₁₀, en comparación con un vector lentiviral con capacidad de integración.

No obstante, en el caso improbable de que se produzca integración, LV305 está modificado genéticamente para expresar solo NY-ESO-1. NY-ESO-1, también conocido como *CTAG1*, muestra características que definen un rasgo familiar común de los llamados antígenos del cáncer testicular (CT): son genes cuya expresión está restringida a las células germinativas y al tejido somático no normal, pero que se expresan con frecuencia en el cáncer. Mediante inmunohistoquímica y RT-PCR, la expresión de NY-ESO-1 solo se detecta en la espermatogonia y la placenta inicial (trofoblasto velloso) antes de la semana 32 de gestación, y se pierde paulatinamente con la diferenciación de los espermatozoides. Su expresión en estas células se da predominantemente en el citoplasma. Las células no gametogénicas de los testículos, incluidas las células de Sertoli, no expresan NY-ESO-1, ni tampoco otras células somáticas.

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 procede. LV305 se administrará en instalaciones sanitarias en condiciones controladas y no se prevé su liberación al medio ambiente. No se han llevado a cabo estudios en ambientes naturales simulados.

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

No procede. No se prevé que LV305 tenga implicaciones en procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

No hay planes para el rastreo de LV305 o el seguimiento de los efectos de LV305 en pacientes participantes en el ensayo, dado que la selectividad de LV305 se dirige a las células dendríticas que están terminalmente diferenciadas y tienen una semivida de días a unas semanas.

Hay implantados procedimientos para vigilar a los sujetos después de la administración de LV305, a fin de recopilar datos que avalen el perfil de seguridad de LV305. Las evaluaciones de seguridad incluirán síntomas referidos espontáneamente o descritos a petición expresa del investigador, resultados de exploraciones físicas, constantes vitales, documentación de acontecimientos adversos (AA), ECG o ecocardiogramas (según el caso), evaluaciones analíticas clínicas, desviaciones o retiradas atribuidas al AA, uso de medicación concomitante y persistencia del LV305. El análisis de muestras de sangre de los sujetos para detectar la presencia de LV305 en múltiples momentos temporales después de la administración puede proporcionar información sobre el riesgo de que el sujeto pueda sufrir acontecimientos adversos diferidos.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La diseminación e impacto de LV305 en los ecosistemas es insignificante porque para que se produzca diseminación tiene que haber un contacto estrecho con el lugar de vacunación o con superficies u objetos contaminados. El estudio se llevará a cabo en instalaciones sanitarias convencionales. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante.

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

Existe un riesgo insignificante de intercambio génico entre el OMG y otros organismos, por lo que no hay previsto ningún control de otros microorganismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede. No está prevista una detección vírica/control de LV305 específicos.

5. Duración del seguimiento

No está prevista una detección vírica/control de LV305 específicos en el medio ambiente.

Las muestras de sangre de los sujetos se analizarán para detectar la presencia de LV305 en múltiples momentos después de la administración durante un máximo de 2 años.

6. Frecuencia del seguimiento

No está prevista una detección vírica/control de LV305 específicos en el medio ambiente.

Las muestras de sangre de los sujetos se analizarán para detectar la presencia de LV305 en múltiples momentos después de la administración, tal como se especifica en el protocolo..

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Se han establecido procedimientos para minimizar la diseminación del OMG con prácticas de nivel 2 de bioseguridad especificadas en el Anexo V de la Directiva 2000/54/CE. A los sujetos que reciban LV305 se les indicarán medidas para reducir la posible exposición al vector vírico de las personas con las que mantenga un contacto estrecho reduciendo al mínimo la exposición de estas personas a la sangre o líquidos corporales del sujeto. Como práctica general, pedirán a los sujetos que se laven las manos con frecuencia, separen sus cubiertos, vasos, platos y ropa de los de otras personas, y evite un contacto estrecho o íntimo durante las 24 horas posteriores a recibir cada dosis de LV305.

El personal del centro clínico responsable de administrar LV305, recoger muestras clínicas o realizar la evaluación clínica de los sujetos del estudio recibirá instrucciones de seguir las medidas universales de precaución de la Organización Mundial de la Salud para la prevención de la transmisión de agentes infecciosos en entornos sanitarios ([WHO Standard Precautions, 2006](#)).

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Se mantendrá en todo momento un recuento estricto de todas las dosis de LV305 importadas en España.

IMDZ o su delegado revisarán la política del centro sobre destrucción del producto en investigación, el método de destrucción (autoclave o incineración) y cualquiera de los procedimientos normalizados de trabajo del centro relacionados con la destrucción de productos en investigación. Si el centro no puede destruir LV305, se lo notificará a la organización de investigación por contrato (MedPace) para devolver el fármaco a un almacén autorizado para la destrucción.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Cada dosis de LV305 se suministra en viales de vidrio de borosilicato (2R) que están precintados con tapones de goma y cierres de plástico y aluminio. Además de los viales, otros residuos generados incluyen jeringas y agujas utilizadas para la administración de la vacuna y para la recogida de muestras de sangre, vendajes y otros suministros habituales necesarios para la exploración física y médica de los sujetos. Se generarán un máximo de 16 viales vacíos de LV305 o placebo por sujeto como residuos.

3(b) Tratamiento de residuos

Todos los centros del estudio son instalaciones sanitarias autorizadas y disponen de controles convencionales para la administración de vacunas, la recogida y el procesamiento de muestras clínicas, y la evaluación clínica de los sujetos, con un nivel 2 de contención (Anexo V de la Directiva 2000/54/CE). El personal del centro clínico recibirá instrucciones de seguir las medidas universales de precaución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención de la transmisión de agentes infecciosos en entornos sanitarios ([WHO Standard Precautions, 2006](#)).

No se prevé ningún riesgo asociado a residuos relacionados con LV305. Los centros del estudio clínico recibirán instrucciones para seguir el Manual de farmacia y las Directrices de administración de LV305 para la eliminación de residuos biomédicos infecciosos.

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

En caso de que el contenido del vial de LV305 se libere accidentalmente y entre en contacto con los materiales de envío, la piel al descubierto, la ropa o superficies del laboratorio, los centros recibirán instrucciones para seguir los procedimientos descritos en el Manual de farmacia y las Directrices de administración de LV305. LV305 es un virus y puede destruirse con desinfectantes a base de lejía. Los materiales contaminados deben introducirse en bolsas de seguridad para riesgo biológico y eliminarse como residuos con riesgo biológico. Las superficies en contacto con LV305 deben limpiarse bien con una solución de hipoclorito al 1 % recién preparada (dilución 1:10 de lejía de uso doméstico) para destruir el virus. Los materiales de limpieza deben eliminarse como residuos con riesgo biológico. Las zonas de la piel que hayan estado en contacto deben lavarse con detergentes convencionales apropiados para lavarse las manos.

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

En caso de liberación accidental, debe contenerse la fuente de derramamiento o fuma. Debe utilizarse material absorbente para absorber líquido de la superficie contaminada. Los materiales absorbentes deben eliminarse en bolsas para riesgo biológico. La superficie contaminada debe limpiarse bien con una solución de hipoclorito al 1 % recién preparada (dilución 1:10 de lejía de uso doméstico) para destruir el virus. Los materiales de limpieza deben eliminarse en bolsas para riesgo biológico.

Las personas que se ocupen de la limpieza deben llevar ropa de protección, incluidos guantes, gafas de protección y bata de laboratorio.

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

Se prevé que el grado de exposición de organismos que no sean objeto de la investigación, como plantas, animales y suelos, sea insignificante. Esto se debe a lo siguiente: 1) la administración de la vacuna se realiza en un centro clínico en condiciones controladas, incluidos procedimientos de eliminación convencionales en bolsas para riesgo biológico de los residuos y una solución de hipoclorito al 1 % para la limpieza de superficies; 2) la administración de LV305 por vía subcutánea y el vendaje posterior del lugar para contener el virus; 3) los datos preclínicos en ratones de los estudios sobre excreción indican que la excreción solo persiste durante 1-4 horas en el lugar de la inyección; y 4) el diseño del vector lentiviral como incapaz de replicación y deficiente en integración, mediante dos mecanismos redundantes (Tareen 2013). El primero entraña la interferencia con la actividad de la enzima integrasa. El segundo supone la delección del tramo de polipurinas que favorece la formación de formas episomales de ADN bicatenario. Estos episomas de ADN bicatenario retrotranscritos con una sola copia de LTR son una forma molecular que hace que sean incapaces de integración cromosómica. La deficiencia para la integración se ha demostrado *in vitro*, reduciendo los eventos de integración en 3 log₁₀, en comparación con un vector lentiviral con capacidad de integración. No se precisará la descontaminación de plantas, animales (no humanos) y suelos.

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

Se llevará a cabo una vigilancia de los pacientes y de los posibles acontecimientos adversos según el protocolo del estudio.

Están implantados amplios controles de los procedimientos para el transporte, la conservación, la administración, la eliminación y la vigilancia del tratamiento con LV305 mientras dure el estudio clínico.

De producirse algún efecto indeseable inesperado, IMDZ seguirá los procedimientos convencionales de evaluación del efecto y adoptará la decisión oportuna sobre la continuación del estudio.