



# TG4001

**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**

**Nº Notificación: [B/ES/18/29](#)**

**29 de enero de 2019**

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DP	Medicamento
CEE	Comunidad Económica Europea
AmpR	Resistencia a ampicilina
BHK	Riñón de bebé hámster
CDC	Centros de Control y Prevención de Enfermedades
CEF	Fibroblastos de embrión de pollo
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
IL2	Interleucina 2
IP	Inóculo primario
IT	Inóculo de trabajo
MVA	Virus de la vaccinia, cepa Ankara modificada
MVATG8042	Vector recombinante
OMG	Organismo modificado genéticamente
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PIP	Pre-inóculo primario
pTG8042	Plásmido de transferencia
SC	Subcutáneo/a
TG4001	OMG final, suspensión viral de MVATG8042
VV	Virus de la vaccinia

**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/18/29
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10.10.2018
d) Título del proyecto:	Ensayo de fase Ib/II que evalúa la combinación de TG4001 y avelumab en pacientes con tumores malignos recurrentes o metastásicos positivos para VPH-16 y cohorte de expansión a carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC). Código del estudio: TG4001.12
e) Período propuesto para la liberación:	Del 01 de marzo de 2018 al 31 de diciembre de 2020 (parte de fase II)

2. Notificador

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

3. Definición de la OMG

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

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>El organismo modificado genéticamente final (OMG) es TG4001 y consiste en un vector de vaccinia recombinante, no replicativo, formado a partir del genoma del virus de vaccinia cepa Ankara modificada (MVA) que contiene transgenes insertados que codifican para las formas modificadas de las proteínas E6 y E7 (delE6 y delE7) del virus del papiloma humano tipo 16 (VPH16) y la citocina humana IL2 (hIL2).</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>Se diseñó un programa de estabilidad genética para evaluar la estabilidad genética de TG4001 en varias etapas del proceso de producción: Pre-inóculo primario 1 (PIP1), Inóculo primario (IP), Medicamento Final (DP) y DP + 3 pases</p> <p>La estabilidad genética del genoma de TG4001 se evaluó en una serie de pruebas. Se realizaron pruebas de expresión, funcionalidad, caracterización y secuencias de nucleótidos de los insertos genéticos así como ensayos de siembra en inmunoplasmas. TG4001 todavía conserva sus características esperadas 3 pases más allá del pase pretendido para la producción de material clínico.</p>

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: <a href="#">BE</a> , <a href="#">FI</a> , <a href="#">FR</a>	
- Número de la notificación: <a href="#">B/BE/09/BVW1</a>	

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: <a href="#">México</a> , <a href="#">Suiza</a> , <a href="#">EE.UU</a>	
- Número de la notificación:	

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

La probabilidad de que TG4001 adquiriera un carácter persistente e invasivo en hábitats naturales es reducida por los siguientes motivos:

- No se conoce ningún poxvirus humano capaz de complementar el MVA (progenitor de TG4001) para generar un virus competentes en replicación.
- No se ha documentado nunca una reversión espontánea de MVA a virus de vaccinia (VV) competente en replicación.
- TG4001 es incapaz de producir partículas de vector de progenie en células humanas primarias, además, en estudios en seres humanos, TG4001 pareció permanecer localizado en el sitio de la inyección ya que el ácido desoxirribonucleico (ADN) vector no pudo ser detectado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la orina o la sangre de más de 150 sujetos. Basándose en estas observaciones, se considera improbable que se produzca cualquier propagación significativa de partículas infecciosas.

**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): <b>Poxviridae</b>
ii) Género: <b>Orthopoxvirus</b>
iii) Especie: <b>Virus de vaccinia</b>
iv) Subespecie: <b>Virus de vaccinia, cepa Ankara modificada</b>
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: <b>MVA</b>

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 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 checked="" type="checkbox"/> El organismo parental no aparece de forma natural en el medio ambiente.	

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):	
El organismo parental no aparece de forma natural en el medio ambiente.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
No aplicable.	

5.a) Técnicas de detección

Véase 5.(b).
--------------

5.b) Técnicas de identificación

La identidad de la cepa de MVA se determina mediante PCR. El ADN se extrae de la muestra de prueba usando cebadores complementarios a las secuencias flanqueantes al sitio de escisión de la eliminación II en MVA.
---

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

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

En caso afirmativo, especifíquese:

En Europa y en los EE. UU., la manipulación de MVA recombinante o vectores derivados de MVA requiere bioseguridad de nivel 1 o 2 cuando se usan en clínica/investigación y depende del país y de los comités de bioseguridad.

Ejemplos de clasificaciones:

- Comisión francesa de bioseguridad (Haut Conseil des Biotechnologies): Clase 1
- NIH de los EE.UU.: Se recomienda bioseguridad de nivel 2
- Clasificación suiza: Grupo de riesgo 1, se recomienda bioseguridad de nivel 1
- Clasificación alemana (Declaración del ZKBS sobre manipulación de virus de la vaccinia recombinantes): Grupo de riesgo 1, se recomienda seguridad de nivel 1

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.

El MVA presenta una gran restricción de células huésped mostrando replicación eficiente en fibroblastos de embrión de pollo (CEF) y células de riñón de bebé hámster (BHK), pero no en células testadas de ser humano ni de la mayoría de otros mamíferos. En las células no permisivas, por tanto, no hay producción de viriones que pudieran propagarse e infectar a otras células. Tampoco hay riesgo de integración en el genoma de la célula huésped dado que el MVA permanece en el citoplasma.

El MVA no es un patógeno animal. Se administró a varias especies (ratones, lechones, terneros, perros, gatos, macacos y elefantes) sin efectos secundarios significativos. El MVA tampoco es patógeno en aves adultas.

El MVA también demostró ser seguro en seres humanos durante las campañas de vacunación contra la viruela en Alemania en la década de 1970. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en pacientes a los que se les administraron vacunas basadas en MVA han sido reacciones en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, fatiga, malestar general y fiebre.

#### 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Irrelevante dado que el MVA no aparece de forma natural en el medio ambiente. Además, como se ha explicado anteriormente, el MVA presenta una fuerte restricción de células huésped, replicándose eficientemente en células de CEF y BHK pero no en células humanas y otras células de mamífero.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

Irrelevante

c) Modo de reproducción

Irrelevante

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

Irrelevante

#### 9. Capacidad de supervivencia

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

(i) endosporas

(ii) quistes

(iii) esclerocios

(iv) esporas

asexuales(hongos)

- (v) esporas sexuales (hongos)
- (vi) huevos
- (vii) pupas
- (viii) larvas
- (ix) otras (especifíquense)
- Irrelevante

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los vectores de MV Ase destruyen con lejía al 0,5% de cloro activo (es decir, 5 g/l de cloro activo) o esterilización en autoclave a 121°C durante 20 minutos.

10.a) Vías de diseminación

El MVA no se encuentra naturalmente en el medio ambiente, es una cepa de laboratorio, por lo que no se espera su difusión en el medio ambiente en caso de derrame accidental.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Irrelevante.

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)

No aplicable.

**C. Información sobre la modificación genética**

1. Tipo de modificación genética:

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético
- iii) Sustitución de una base
- iv) Fusión celular

v) Otro (especifíquese)

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado pretendido de la modificación genética son fines terapéuticos. El OMG, TG4001, un MVA recombinante que codifica las formas modificadas de las proteínas E6 y E7 del VPH16 (delE6 y delE7) y la IL2 humana, se administrará a pacientes mediante inyecciones subcutáneas (SC).

TG4001 es un producto de inmunoterapia activa dirigida, diseñado para el tratamiento de primera línea de enfermedades relacionadas con el VPH-16. Induce una respuesta inmunitaria específica contra E6 y E7 del VPH16 y una activación inespecífica del sistema inmunitario a través de la infección por virus de la vaccinia y la expresión de IL2 en el sitio de la inyección.

Cuando se inyecta en un paciente, se formula la hipótesis de que TG4001 transduce células presentadoras de antígeno especializadas que presentan los epítomos antigénicos E6/E7 modificados a través de la vía del CMH de clase I a linfocitos T efectores CD8+. A su vez, esto iniciará una respuesta de linfocitos T citotóxicos contra las células epiteliales transformadas que expresan los epítomos antigénicos E6/E7 del VPH, permitiendo la erradicación de la lesión tumoral

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 checked="" 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: pTG8042	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: <i>Escherichia coli</i>	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Gen marcador <i>UidA</i> de <i>E. coli</i> que codifica beta glucuronidasa (usado como marcador de selección para ensayo colorimétrico).	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
Irrelevante.	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El vector plasmídico contiene secuencias de ADN que codifican para los antígenos mutados E6 y E7 de HPV16 y para la IL2 humana junto con sus respectivos promotores. Estas secuencias de genes están flanqueadas por regiones genómicas que permiten la recombinación homóloga entre el plásmido de transferencia y el genoma de MVA. El plásmido de transferencia también incluye un marcador de selección, el gen <i>IudA</i> , que codifica la $\beta$ -glucuronidasa. Este gen marcador se escinde durante la segunda recombinación intragénica homóloga para obtener el OMG final..	
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)	

Co-transfección (MVA y pTG8042) en fibroblastos de embrión de pollo.

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción: El inserto contiene los 3 genes donantes: delE6, delE7 y IL2. Otros elementos (secuencias secretoras y transmembrana) usados en las construcciones se derivaron de los virus del sarampión y la rabia y las secuencias promotoras no transcritas se derivaron del virus de vaccinia.</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Las secuencias donantes primarias son los genes de E6 y E7 del VPH16 (DONANTE 1) y el gen de IL2 (DONANTE 2). Las secuencias codificantes de E6 y E7 se derivaron de ADN viral del VPH16. El gen de IL2 se derivó de células mononucleares de sangre periférica humana.</p>

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG TG4001 es una inmunoterapia dirigida al VPH16 derivada de una cepa defectuosa en replicación del virus de vaccinia (Virus de vaccinia, cepa Ankara modificada, MVA) diseñada para expresar formas modificadas de las proteínas tempranas E6 y E7 del VPH16 (delE6 y delE7) así como interleucina 2 humana no modificada (IL2).

Los genes de E6 y E7 del VPH16 se modificaron mediante delección para suprimir la interacción de las proteínas que codifican con las respectivas proteínas supresoras de tumores pRb y p53, conservando su inmunogenicidad. La seguridad e inmunogenicidad de estas dos proteínas se mejoraron aún más mediante el uso de secuencias virales heterólogas (virus del sarampión y de la rabia) para dirigir las proteínas traducidas fuera del núcleo y anclarlas en la membrana celular, evitando de este modo la localización nuclear y limitando su interacción con pRb y p53.

La IL2 es una citocina que ha demostrado ser un factor esencial en la respuesta inmune celular y humoral. La terapia con IL2 ha sido reconocida como eficaz para pacientes con adenocarcinoma renal metastásico y en melanoma metastásico. La secreción de esta citocina produce localmente niveles muy bajos en la circulación mientras que presumiblemente aumenta la activación inmunitaria.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Después de la transfección, el inserto permanece en el citoplasma como parte del genoma del vector viral. El inserto se integra en el genoma del MVA por recombinación homóloga.

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) Genes de E6 y E7 modificados (delE6 y delE7) derivados del genotipo 16 del virus del papiloma humano

1. Indíquese si es:

Viroide

Virus ARN

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): <a href="#">Papillomaviridae</a>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <a href="#">Alphapapillomavirus</a>
iv) Especie: <a href="#">Virus del papiloma humano 16</a>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <a href="#">VPH16</a>

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?	<table> <tr> <td>humanos</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>animales</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>plantas</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>otros</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	humanos	<input checked="" type="checkbox"/>	animales	<input type="checkbox"/>	plantas	<input type="checkbox"/>	otros	<input type="checkbox"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	No <input 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: El potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo reside en las oncoproteínas E6 y E7, que son responsables de perturbar el control del ciclo celular e iniciar la serie de alteraciones asociadas con la transformación celular. Los antígenos de HPV E6 y E7 insertados en el OMG se han modificado para eliminar su potencial oncogénico.									

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: <u>Clasificación 2</u>  <u>Nota:</u> Tal como se indica en la sección D (1).3.b), en TG4001 los genes de E6 y E7 se han modificado para abolir (E7) o para reducir significativamente (E6) las interacciones con los genes supresores de tumores pRb y p53, respectivamente.	

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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

**(2) Secuencias secretoras y de anclaje transmembrana del virus de la rabia relacionadas con delE7.**

1. Indíquese si 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):
Otros ( especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Mononegavirales</i>
ii) Familia (plantas): <i>Rhabdoviridae</i>
iii) Género: <i>Lyssavirus</i>
iv) Especie: <i>rabies</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Virus de la rabia</i>

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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese: <a href="#">Clasificación 2</a>	

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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

**(3) Secuencias secretoras y de anclaje transmembrana del virus del sarampión relacionadas con delE6.**

1. Indíquese si 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):
Otros ( especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <a href="#">Mononegavirales</a>
ii) Familia (plantas): <a href="#">Paramyxoviridae</a>
iii) Género: <a href="#">Morbillivirus</a>
iv) Especie: <a href="#">Virus del sarampión</a>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <a href="#">Virus del sarampión</a>

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:

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: <a href="#">Clasificación 2</a>	

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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

**(4) [IL2](#)**

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): <b>Primates</b>
ii) Familia (plantas): <b>Hominidae</b>
iii) Género: <b>Homo</b>
iv) Especie: <b>sapiens</b>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <b>Ser humano</b>

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?



activa procedentes del IP y usados para estudios clínicos.

La estabilidad genética del genoma de TG4001 se evaluó en una serie de pruebas: expresión y funcionalidad de los transgenes insertados, ensayos de caracterización, secuenciación de nucleótidos de las secuencias codificantes insertadas y de las regiones no codificantes del casete insertado, así como ensayos de siembra en inmunoplasmas. TG4001 todavía mantiene sus características esperadas 3 pases más allá del pase pretendido para la producción de material clínico.

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 Irrelevante.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: El OMG puede detectarse en el entorno mediante el método de PCR. El ADN se extrae de los vectores empleando un kit disponible en el mercado. A continuación se realiza una PCR con un conjunto de cebadores diseñados para el inserto genético y las secuencias virales flanqueantes para cada vector recombinante. Los productos de amplificación se someten a electroforesis en gel de agarosa y se mide su tamaño en comparación con un marcador del tamaño de ADN.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La identidad del OMG puede confirmarse controlando la integridad genómica mediante mapeo de enzimas de restricción o mediante PCR como se describe en el apartado anterior.

## F. Información sobre la liberación

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

La liberación consistirá en la administración del producto medicinal en investigación TG4001, en un entorno hospitalario o clínico, mediante inyección SC a los pacientes como parte de un protocolo de estudio clínico multicéntrico.

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

No aplicable. El OMG y el MVA no aparecen de forma natural en el entorno. La liberación actual puede compararse con el uso del MVA durante la campaña de erradicación de la viruela.

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

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

- **Hospital Universitario Virgen de la Victoria**  
Campus de Teatinos, S/N, 29010 Málaga
- **Hospital Universitario 12 de Octubre**  
Av. Cordoba, s/n, 28041 Madrid
- **Hospital Clínico Universitario San Carlos**  
Calle del Prof Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid
- **Hospital Universitario Virgen de las Nieves**  
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2, 18014, Granada
- **Hospital General Universitari Valencia**  
Avenida Tres Cruces, 2, 46014 Valencia
- **Institut Català d'Oncologia- Badalona**  
Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

(i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):

Véase más adelante.

(ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):

El tamaño de cada centro variará, pero es importante tener en cuenta que se espera que la contaminación del centro en el que se realiza la administración sea mínima, cuando se toman las precauciones adecuadas.

TG4001 se administrará en instalaciones de atención médica autorizadas donde existen controles estándar para la administración de medicamentos OMG, recogida y procesamiento de muestras de sangre y suero, así como todo el equipo y el personal necesarios para la evaluación clínica de los sujetos del estudio.

Las medidas del área de preparación y administración para cada centro participante se detallan en el Estudio Técnico.

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

Dada la naturaleza de la administración del producto y los procedimientos para el

tratamiento de residuos, se espera que la exposición a biotopos significativos, áreas protegidas y suministros de agua potable sea mínima.

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

Dado que el organismo parental no aparece de forma natural en el entorno, está severamente restringido a las células huésped y no se replica en células humanas y de otros mamíferos, la proximidad a otra flora y fauna no es motivo de preocupación.

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

El producto de OMG se suministrará a las farmacias del centro de estudio en un vial de vidrio de 4 ml como una dosis única de 0,5 ml, que contiene  $5 \times 10^7$  UFC del OMG.

El volumen máximo de TG4001 administrado a un paciente es de 0,5 ml.

En la parte de fase Ib del estudio, 3 pacientes recibieron el OMG a la dosis de  $5 \times 10^6$  UFC y 6 pacientes a la dosis de  $5 \times 10^7$  UFC, de acuerdo con el siguiente programa de administración: administración de TG4001 semanalmente durante 6 semanas y luego una vez cada 2 semanas hasta el mes 6 (desde el comienzo del tratamiento del estudio), a partir de entonces una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o interrupción prematura por cualquier motivo, o un máximo de 2 años de tratamiento del estudio, lo que ocurra primero.

En la parte de la fase II del estudio, se planea inscribir en España 12 pacientes evaluables y administrarles el OMG en la dosis  $5 \times 10^7$  UFC definida como la dosis máxima tolerada, de acuerdo con el mismo programa de administración que en la parte de fase Ib.

b) Duración de la operación:

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

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

El OMG se libera para uso clínico únicamente, envasado en viales cerrados y con un etiquetado adecuado. La administración está bajo la responsabilidad del investigador, de acuerdo con el protocolo clínico y respetando las Buenas Prácticas Clínicas. El producto debe prepararse en condiciones asépticas que cumplan las normas para las preparaciones inyectables. El área usada para preparar TG4001 para inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con una solución basada en desinfectante estándar (por ejemplo, lejía  $> 0,5\%$  de Cl, es decir, 5 g de cloro activo por litro de agua o cualquier otro desinfectante activo).

Durante todas las manipulaciones del OMG se deben usar batas de laboratorio, gafas, guantes y máscaras. Los transportes de OMG (vial o jeringa que contenga la dosis a inyectar) deben realizarse usando un contenedor/bolsa a prueba de fugas. El

promotor proporcionará en caso necesario, bolsas de tipo DIAGNOBAG A4 E3 CORTEX a los centros participantes. Antes de la administración, el producto debe prepararse en condiciones que cumplan las normas para las preparaciones inyectables. Además, el personal seguirá la política hospitalaria estándar recomendada para la manipulación de vacunas de virus vivos.

En caso de propagación accidental del OMG, cada área superficial contaminada será tratada de acuerdo con los procedimientos hospitalarios convencionales para productos infecciosos. Todo el personal implicado en la manipulación del producto está informado que en caso de contaminación cutánea, la piel debe lavarse abundantemente con agua y desinfectarse localmente con yodo al 4% y, en caso de contaminación ocular, se recomienda lavar y enjuagar abundantemente con agua solamente, y un examen por un oftalmólogo debe realizarse tan pronto como sea posible.

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

No aplicable.

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

Desde 1999, este producto se ha liberado en el contexto de 9 ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes fases de lesiones de cuello uterino relacionadas con la infección por VPH16. Un total de 322 pacientes han sido tratados con al menos una inyección del OMG. Se ha descubierto que el TG4001 generalmente es seguro y se tolera bien durante estos ensayos, siendo el acontecimiento adverso principal reacciones en el sitio de la inyección.

La diseminación de TG4001 se investigó en un total de 48 sujetos como parte de los primeros estudios de fase I. No se descubrió ADN viral en ninguna muestra analizada (sangre y orina). Estos datos junto con los resultados de la biodistribución animal confirman ausencia de diseminación del vector de MVA. El virus MVA también es conocido por sus características de virus no propagativo y altamente atenuado.

Por lo tanto, la probabilidad de infección persistente o sistémica de los contactos personales de los pacientes y el personal de atención sanitaria se considera baja. Si esto ocurriera, no se espera que ninguna manifestación clínica significativa sea evidente ya que no se han observado efectos en el tejido no tumoral en sujetos tratados con TG4001.

- 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): <a href="#">Primates</a>
ii) Familia (plantas): <a href="#">Hominidae</a>
iii) Género: <a href="#">Homo</a>
iv) Especie: <a href="#">sapiens</a>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <a href="#">Ser humano</a>

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

[Expresión local de productos génicos de IL2, E6 modificada y E7 modificada \(delE6 y delE7\).](#)

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

[Las posibilidades de transferencia genética a otras especies en las condiciones de liberación propuestas para el OMG son mínimas. Como se mencionó anteriormente, el OMG se liberará en una habitación de hospital y es poco probable que entre en contacto con otras especies animales. Para que los genes virales codificados por TG4001 se transfieran al genoma de otras especies de poxvirus, sería necesario que las células susceptibles fueran simultáneamente infectadas con el virus de la viruela y coinfectadas por el vector, lo cual es extremadamente improbable.](#)

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

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: No se ha conferido ninguna ventaja o desventaja selectiva a TG4001 y el MVA parental no es endémico en la población humana.		

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

No se prevé que TG4001 interactúe con organismos no objetivo debido a su gama de huéspedes altamente restringida y debido a la forma de liberación propuesta. En el caso improbable de una administración accidental a organismos no objetivo, sería poco probable una mayor diseminación ya que varios estudios han demostrado que el MVA no es virulento en animales de laboratorio inmunocompetentes e inmunodeficientes y en cultivos de células humanas primarias.
---

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

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar: No aplicable.

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Las posibilidades de transferencia genética a otras especies en las condiciones de liberación propuestas para el OMG son mínimas. El OMG se liberará en una
--

habitación de examen clínico hospitalaria y es poco probable que entre en contacto con otras especies animales. Además, TG400, al igual que el virus MVA parental, permanece localizado en el citoplasma de la célula hasta la lisis de la célula infectada. Es poco replicativo (la replicación se interrumpe en una fase tardía del ciclo de vida del virus, después de la replicación del ADN, incluida la secuencia codificante del transgén, la morfogénesis del virión se interrumpe), no integrativo (localización citoplasmática) y no propagativo en células de mamífero (ya no es capaz de generar partículas infecciosas). No existe un posible intercambio genético con otros poxvirus humanos ya que no son endémicos en seres humanos. En animales susceptibles a la infección por el virus (incluso sin ser permisivos para su propagación), podrían producirse pocas oportunidades de recombinación genética con poxvirus animales, ya que el nivel de replicación que experimenta el ADN vectorial in vivo es bajo y está limitado a células infectadas por el inóculo (sin generación de partículas infecciosas).

b) De otros organismos al OMG:  
Véase 7 (a).

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

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

No hay datos disponibles.

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

No aplicable.

## H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La supervisión de los efectos directos e indirectos del OMG sobre los pacientes se conseguirá mediante las siguientes evaluaciones clínicas: exámenes físicos, signos vitales, notificación de acontecimientos adversos, hemograma completo, análisis bioquímicos, inmunosupervisión, etc.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Hasta ahora, no se ha mostrado propagación viral en seres humanos inyectados con el OMG y no se observó diseminación significativa del OMG fuera del sitio de la inyección en estudios en animales lo cual proporciona indicios del carácter no propagativo del OMG que parece permanecer localizado en el sitio de la inyección. Por lo tanto, no se contempla ningún estudio de diseminación viral para el estudio clínico propuesto.

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

No aplicable, ya que no se prevé que TG4001 interactúe con organismos no objetivo debido a su gama de huéspedes altamente restringida, la forma de liberación propuesta y la naturaleza transitoria esperada de su expresión génica.

4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No aplicable: el OMG se administrará a pacientes mediante inyecciones SC en habitaciones de hospital o clínica convencionales.

5. Duración del seguimiento

La supervisión se producirá durante la participación del paciente en el estudio, incluido un período de seguimiento de seguridad, según se define en el protocolo del estudio: los pacientes que interrumpan el tratamiento del estudio serán evaluados por seguridad 30 días después de la última administración del tratamiento del estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

Las evaluaciones clínicas se realizarán de acuerdo con el programa predefinido detallado en el protocolo del estudio. El período de estudio durante el cual deben notificarse todos los acontecimientos adversos (AA) y los acontecimientos adversos graves (AAG) comienza después de que se obtiene el consentimiento informado del paciente y finaliza 30 días después de la última administración de cualquier tratamiento del estudio. Después de este período, los investigadores solo deben notificar los AAG que se consideran relacionados con el tratamiento del estudio.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El lugar donde se preparará el producto para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con una solución a base de desinfectante estándar.

Después del alta del paciente, la habitación de clínica o de hospital (superficies y suelo) y los aseos se limpiarán de manera estándar con una solución a base de

desinfectante activo.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El material desechable contaminado por el OMG (viales usados y sin usar, jeringas inyectadas y no inyectadas) debe ser desechado de acuerdo con los requerimientos específicos del país y/o el procedimiento hospitalario habitual para los residuos infecciosos (por ejemplo, esterilización en autoclave o tratamiento con solución de hipoclorito de sodio antes de la incineración).

### 3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos generados a partir de la administración de TG4001 estarán limitados a:

- Viales y agujas usados
- Hisopos usados y elementos usados para limpiar la zona inyectada
- Apósitos usados aplicados a los sitios de la inyección, si los hay
- Equipo de protección personal (por ejemplo, bata de laboratorio, gafas, bata para el paciente, ropa de cama, ropa blanca, toallas).

Basándose en la duración máxima del tratamiento con TG4001 de 2 años, se podría administrar un total de 24 viales a cada sujeto en este período de tiempo. Por lo tanto, la dosis total máxima para un paciente individual que recibió administración a  $5 \times 10^7$  UFC es de hasta  $1,2 \times 10^9$  UFC.

Cada administración dará como resultado los residuos identificados anteriormente.

### 3(b) Tratamiento de residuos

Véase I.2.

Material desechable contaminado por TG4001, por ejemplo:

- viales usados y sin usar,
- jeringas inyectadas y sin inyectar,
- otro material usado tal como agujas, gasa, apósitos, guantes, etc.,

debe eliminarse de acuerdo con los requisitos específicos del país y/o el procedimiento hospitalario habitual para los residuos infecciosos (por ejemplo, esterilización en autoclave o tratamiento con solución de hipoclorito de sodio antes de la incineración).

Material no desechable contaminado por TG4001, por ejemplo:

- bata de laboratorio, gafas, bata para pacientes, ropa de cama, ropa blanca, toallas, etc.

debe limpiarse/tratarse según los requisitos específicos del país y/o el procedimiento hospitalario habitual para material infeccioso (por ejemplo, agua caliente  $\geq 71^\circ\text{C}$ , lavado con detergente y secado con aire caliente).

Los virus encapsulados en lípidos tales como TG4001 son sensibles al tratamiento

físico tal como la esterilización con vapor (esterilización en autoclave) y al tratamiento químico con desinfectantes de uso hospitalario que contienen lejía, aldehídos, alcoholes, peróxido de hidrógeno, fenoles y compuestos de amonio cuaternario.

## **J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia**

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

Se recomendará al personal implicado en la manipulación del TG4001 que actúe como se recomienda a continuación en caso de incidente con el uso de TG4001. Las instrucciones completas se proporcionan a los centros clínicos y están disponibles en el Manual del Investigador de TG4001, sección 6.12.4.

#### **- Propagación accidental:**

El área contaminada se debe limpiar con un desinfectante activo estándar en TG4001 (por ejemplo, lejía al 0,6% de cloro activo o cualquier otro desinfectante activo). Dejar en contacto durante al menos 30 minutos.

#### **- Contaminación cutánea:**

La piel debe lavarse inmediatamente con agua abundante y desinfectarse localmente con una solución de lejía al 0,45 % de cloro activo o una solución de yodo al 4 %. Dejar en contacto durante al menos 5 minutos.

#### **- Lesión por pinchazo:**

Se debe permitir que las heridas sangren antes de lavarlas con agua corriente limpia y preferiblemente estéril. A continuación, la zona de piel afectada debe cubrirse con un apósito de gasa estéril que, una vez retirado, deberá desecharse conforme a los procedimientos habituales del hospital para el material infeccioso. El individuo expuesto deberá ser derivado y supervisado médicamente por un médico especializado en la atención y el tratamiento de pacientes con infecciones por el virus de la vaccinia. Es necesario realizar una evaluación médica y un seguimiento del individuo expuesto hasta que se descarte la presencia de una infección activa, o hasta lo que establezca la política institucional.

#### **- Contaminación ocular:**

Se debe enjuagar inmediatamente durante 5 minutos el/los ojo(s) afectado(s) con agua del grifo o, de forma ideal, con suero salino fisiológico (NaCl al 0,9 %) haciendo fluir el líquido lateralmente hacia el interior del/ de los ojo(s) afectado(s). Si solo se ha afectado un ojo, evitar la contaminación del otro (el ojo afectado deberá situarse más bajo que el otro durante el enjuague). Los párpados deben permanecer abiertos y se deben realizar movimientos oculares en todas direcciones. Siempre que sea posible, se debe instilar una gota de solución de trifluridina al 1 %. La persona afectada deberá ser aconsejada cuanto antes por un oftalmólogo.

#### **- Ingestión:**

No debe inducirse el vómito. Se debe llamar al investigador o a un médico de inmediato. Es necesario realizar una evaluación médica y un seguimiento del

individuo expuesto hasta que se descarte la presencia de una infección activa, o hasta lo que establezca la política institucional.

**- Inhalación:**

Este producto es una solución acuosa. En caso de inhalación de salpicaduras o gotas de TG4001, la persona deberá consultar con un médico de inmediato y ser sometida a seguimiento durante un periodo de al menos 2 semanas para asegurarse de que el sujeto es asintomático y de que no se ha producido ningún acontecimiento adverso grave como resultado del contacto.

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

Véase J.1.

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

No aplicable.

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

Se controlará la aparición de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves en los pacientes según el protocolo clínico. Cada acontecimiento adverso grave será registrado y evaluado por el personal del hospital y el promotor del estudio, y se informará sobre ellos a las autoridades sanitarias cuando proceda.

La probabilidad de propagación es muy baja basándose en las características del vector viral de MVA. Como se mencionó anteriormente, el vector de MVA es poco replicativo y no propagativo. Por lo tanto, no se espera propagación alguna. Además, un poxvirus competente en propagación complementario debería ser necesario para generar la propagación del vector. Este acontecimiento es poco probable, ya que ningún poxvirus silvestre es actualmente endémico en la población humana. Además, es poco probable que se produzcan varias mutaciones independientes, incluidas las restauraciones de las regiones eliminadas del genoma, con el fin de devolver este genoma a la estructura de su progenitor: el virus de la viruela. Este fenómeno nunca se ha observado durante la vacunación contra la viruela en seres humanos, y un mecanismo capaz de causar y seleccionar dicho acontecimiento es difícilmente concebible. Además, los estudios han demostrado que se requiere la reparación de múltiples genes para restaurar completamente la capacidad del MVA para replicarse de manera eficiente en células humanas. Esto es coherente con la incapacidad de detectar virus revertidos espontáneos y respalda la

seguridad de MVA como vector de vacuna.

Además, no se ha notificado nunca propagación viral durante la experiencia clínica previa con TG4001 y con otros vectores de MVA recombinantes.