

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/22/16
c)	Fecha del acuse de recibo de la notificación:	03 de octubre 2022
d)	Título del proyecto: Estudio fase 1 de VAC85135, un régimen de vacuna de neoantígeno, administrado simultáneamente con ipilimumab para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas	
e)	Período propuesto para la liberación:	Desde el 1 de junio de 2024 al 1 de junio de 2027.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Janssen Research & Development, LLC 920 ROUTE 202 Raritan, New Jersey 08869, us
--

3. Definición del OMG

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

b) Identidad del OMG (género y especie)

La identidad del primer OMG es GAd20-CALR-JAK2, un vector de adenovirus no replicativo. El OMG se deriva del mastadenovirus tipo 20 (género *Mastadenovirus*).

El segundo OMG es MVA-CALR-JAK2, no replicativo en células de mamíferos. El MVA se creó mediante más de 500 pases seriados del virus de la viruela *Vaccinia corioalantoidea* de Ankara (CVA), un *Orthopoxvirus*, en células de fibroblastos de embrión de pollo (CEF).

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

Tras la administración de los OMG a los pacientes del estudio clínico, permanecerán de forma episomal en las células huésped, con lo cual se evita el riesgo de integración del ADN vírico en el genoma del huésped. Además, como ambos OMG son no replicativos, no pueden replicar su genoma y, por lo tanto, pueden considerarse genéticamente estables y no se esperan alteraciones en el genoma.

Durante el proceso de producción, los lotes de cepas de vacunas candidatas se analizan y caracterizan exhaustivamente, lo que incluye un análisis de secuencias.

El GAd20-CALR-JAK2 se ha vuelto no replicativo al eliminar la región E1 del genoma del GAd20, necesaria para la replicación. También se ha eliminado la región E3, que favorece la supervivencia dentro de la célula huésped. Para obtener una infección productiva y replicación durante la fabricación, la carencia de E1 se subsana con ingeniería sobre E1 (del Ad5) que complementa las estirpes celulares (Fallaux et al., 1998). Además, la región E4 se sustituye por el ORF6 de Ad5. Debido a la ausencia de cualquier superposición de secuencias de ADN entre el GAd20-CALR-JAK2 y la estirpe celular, se impide la formación de adenovirus replicativos (RCA), lo cual se confirma mediante un análisis de seguridad específico (prueba de RCA).

El MVA-CALR-JAK2 se ha vuelto no replicativo en células de mamífero mediante más de 500 pases seriados de CVA en células CEF. En comparación con el virus CVA parental, el MVA carece de aproximadamente un 15 % del genoma y no produce muchos de los factores de virulencia codificados por el virus *Vaccinia* convencional.

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

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

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

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

La vacuna experimental incluye dos OMG diferentes, GAd20-CALR-JAK2 y MVA-CALR-JAK2, que contienen organismos con material genético modificado. En el estudio clínico, los OMG se administrarán consecutivamente en pacientes humanos por vía intramuscular. El objetivo del estudio clínico es demostrar la seguridad e inmunogenicidad de los vectores cuando se administran en adultos mayores de 18 años. La administración se realiza en condiciones similares al uso confinado, y durante y después de la administración de la vacuna no se espera ninguna liberación al medio ambiente.

Biodistribución y excreción

Los perfiles de **biodistribución** de los OMG se han evaluado en estudios preclínicos. Los datos de estos estudios muestran que los OMG no se distribuyeron ampliamente tras la administración intramuscular (IM), detectándose el ADN del vector principalmente en el lugar de la inyección y en los ganglios linfáticos de drenaje. Se observó una disminución de las cantidades de ADN del vector y del número de tejidos positivos a lo largo del tiempo, lo que confirma que los vectores no persisten ni se replican en los tejidos tras la administración IM.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios clínicos con el GAd20-CALR-JAK2 y, en consecuencia, no se ha evaluado su **excreción**. Sin embargo, al igual que sucede con otros vectores adenovíricos no replicativos, la probabilidad de que el GAd20-CALR-JAK2 se excrete al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección, es insignificante.

Dado que el MVA y los vectores derivados del MVA no pueden causar una infección productiva en células humanas, no se espera excreción. La probabilidad de que el MVA-CALR-JAK2 se excrete al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración es, por tanto, insignificante.

En conclusión, la probabilidad de que el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se excreten al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección (derrame en el lugar de la inyección), es insignificante.

Patogenicidad

Los virus GAd20 y MVA modificados no son replicativos y, por tanto, no son patógenos.

En lo que respecta a los seres humanos, el riesgo de infección con GAd20-CALR-JAK2 y MVA-CALR-JAK2 es insignificante, ya que no se espera ninguna liberación procedente de los pacientes inyectados (véase más arriba). En el caso improbable de transmisión accidental no intencionada a personas que trabajen con los OMG, que entren en contacto con ellos o que se encuentren próximas a ellos, se espera que las consecuencias para las personas sean insignificantes.

Persistencia o invasión

El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 modificados no son replicativos y, por tanto, tienen una probabilidad mínima de persistir en los ecosistemas naturales o de invadirlos. En el improbable caso (véase más arriba) de que se liberen en el medio ambiente, es improbable que sobrevivan durante períodos prolongados.

Transferencia horizontal de genes

La transferencia horizontal de genes es poco probable. Debido a las características de la secuencia de GAd20-CALR-JAK2 y MVA-CALR-JAK2, no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos. Las secuencias no contienen ningún promotor procariótico, antibiótico u otro tipo de genes de resistencia que puedan mejorar o limitar el crecimiento bacteriano.

Liberación no intencionada durante el transporte o la eliminación

Los OMG se enviarán a los centros médicos en recipientes aptos y aislados y se almacenarán en un lugar seguro. A los pacientes de los estudios se les inyectarán los vectores en los centros médicos en condiciones controladas. Se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto del personal y las superficies con los vectores.

Todos los residuos resultantes de la manipulación de los vectores se eliminarán siguiendo los procedimientos habituales del centro para residuos de riesgo biológico. En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de descontaminación y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente.

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 : GAd20

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

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Rowavirales, Adenoviridae
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Mastadenovirus del gorila
iv) Subespecie: NA
v) Cepa: Tipo 20
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NA
vii) Nombre vulgar: Mastadenovirus del gorila tipo 20 (GAd20) El mastadenovirus del gorila tipo 20 se ha aislado en una muestra anal de un gorila en cautividad.

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input checked="" 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 type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input checked="" 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): Gorilas	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	

5. a) Técnicas de detección

No aplica

b) Técnicas de identificación

Los adenovirus GAd20 naturales replicativos se pueden detectar mediante cultivos de adenovirus en células susceptibles a adenovirus de primates no humanos, y también se puede utilizar un anticuerpo antihexón que muestre capacidad de reacción contra la proteína hexón del adenovirus GAd20. De forma alternativa, los virus GAd20 se pueden detectar mediante PCR utilizando secuencias generales de adenovirus o secuencias específicas de virus GAd20. También puede utilizarse la secuenciación del ADN para la identificación de los adenovirus.

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

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:</p> <p style="margin-left: 40px;">humanos <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 40px;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 40px;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 40px;">otros <input type="checkbox"/></p>		
<p>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.</p> <p>En general, los adenovirus pueden transmitirse por contacto cercano, aerosoles y gotitas o por vía oral/fecal. Tras la exposición, generalmente causan una infección asintomática a pesar de la prueba virológica y serológica de infección, o son responsables de enfermedades respiratorias, gastrointestinales u oculares autolimitantes y leves en huéspedes inmunocompetentes. Son un patógeno pediátrico frecuente. Únicamente en los pacientes con inmunidad debilitada, el adenovirus puede causar una enfermedad diseminada y más grave.</p> <p>Los adenovirus tienen una estrecha gama de huéspedes e infectan principalmente a una sola especie (Bots y Hoeben, 2020). El GAd se ha aislado en muestras de heces obtenidas de gorilas salvajes y de gorilas de zoológicos en varios países (Roy et al., 2009). Se detectó virus en las heces de gorilas aparentemente sanos (Roy et al., 2009), así como en gorilas que padecían diarrea prolongada y enfermedad respiratoria autolimitante. El GAd no se asocia a ninguna patogenicidad en los humanos.</p> <p>El análisis de su secuencia indica una estrecha relación entre el GAd y el adenovirus humano del grupo C, así como con otros adenovirus derivados de los grandes simios.</p>		

8. Información sobre reproducción

<p>a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:</p> <p>El ciclo de vida de los adenovirus comienza con la unión a los receptores de la superficie celular. Después de acontecimientos de reconocimiento y unión específicos, el virus se incorpora a la célula. Allí, el ADN vírico se libera para la replicación del ADN y la transcripción a proteínas víricas. Las proteínas, junto con las moléculas de ADN replicado, forman nuevas partículas víricas que abandonan la célula mediante lisis celular. La replicación del adenovirus natural es un proceso eficiente que permite producir una progenie vírica en menos de 2 días.</p>		
<p>b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:</p> <p>Véase el apartado anterior.</p>		
<p>c) Modo de reproducción</p> <p style="text-align: center;">Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/></p>		
<p>d) Factores que afectan a la reproducción:</p> <p>Las consecuencias de una infección por adenovirus dependen de las especies animales y del tipo de células implicadas. El GAd20 se limita a los gorilas. Actualmente no se han descrito infecciones naturales en huéspedes humanos.</p>		

9. Capacidad de supervivencia

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p> <p>El adenovirus no forma estructuras que mejoren la supervivencia o la latencia.</p>		
i)	endosporas	<input type="checkbox"/>
ii)	quistes	<input type="checkbox"/>
iii)	esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv)	esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>

v)	esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense)	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La supervivencia del virus GAd20 natural en el medio ambiente depende de factores ambientales como la humedad relativa y la temperatura, así como del tipo de superficie (Abad et al., 1994). Dependiendo de estos factores, se espera que el GAd20 pierda viabilidad en cuestión de días o semanas. Los adenovirus se inactivan fácilmente con distintos desinfectantes químicos (por ejemplo, McCormick y Maheshwari, 2004; Rutala et al., 2006, 2008), así como con calor (Agencia de Salud Pública de Canadá, 2014; Allard y Vantarakis, 2017; Gray y Erdman, 2018). No se dispone de datos específicos sobre la inactivación química o física del GAd20.

10. a) Vías de diseminación

Los adenovirus pueden transmitirse por contacto cercano, aerosoles y gotitas o por vía oral/fecal.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En general, los factores que afectan a la propagación de los adenovirus son la dosis de exposición, la formación de aerosoles y el contacto cercano.

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 aplica

12. Identificación del organismo receptor o parental : MVA

b) 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):

13.Nombre

viii) Orden y taxón superior (animales): <i>Chitovirales, Poxviridae</i>
ix) Género: Orthopoxvirus
x) Especie: Virus Vaccinia modificado de Ankara
xi) Subespecie: NA
xii) Cepa: NA
xiii) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NA
Nombre vulgar: Virus Vaccinia modificado de Ankara (MVA)

14.Distribución geográfica del organismo

e) Autóctono del país que notifica o establecido en él: SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
f) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: iv) 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"/> v) No <input checked="" type="checkbox"/> vi) No se sabe <input type="checkbox"/>
g) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Véase el apartado "Proporcione la información pertinente especificada en el Anexo III A, punto II. (A)(11)(d) de la Directiva 2001/18/CE" SÍ <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
h) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Véase el apartado "Proporcione la información pertinente especificada en el Anexo III A, punto II. (A)(11)(d) de la Directiva 2001/18/CE" SÍ <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

15.Hábitat natural del organismo

c) 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 MVA no tiene hábitat natural	

d) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:
No aplica

16.a) Técnicas de detección

El MVA se puede detectar mediante cultivos en células susceptibles al virus, y también se pueden utilizar anticuerpos que muestren capacidad de reacción contra las proteínas espiculares del MVA. De forma alternativa, los virus MVA se pueden detectar mediante PCR utilizando secuencias específicas de virus MVA.

También puede utilizarse la secuenciación del ADN para la identificación de MVA.

b) Técnicas de identificación

El MVA se puede detectar mediante cultivos en células susceptibles al virus, y también se pueden utilizar anticuerpos que muestren capacidad de reacción contra las proteínas espiculares del MVA. De forma alternativa, los virus MVA se pueden detectar mediante PCR utilizando secuencias específicas de virus MVA.

También puede utilizarse la secuenciación del ADN para la identificación de MVA.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> El Instituto Científico de Salud Pública, Unidad de Bioseguridad y Biotecnología, de Bélgica, la Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) de Alemania y la Commissie Genetische Modificatie (COGEM) de los Países Bajos, han llegado a la conclusión de que los virus y vectores del MVA son apatógenos en los seres humanos y han clasificado el MVA como un organismo del grupo de riesgo (GR) 1.
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
c) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	

d) 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 es una cepa muy atenuada del virus Vaccinia y no es replicativo en células de mamíferos, por lo que no puede infectar y posteriormente causar ninguna patogenicidad en los seres humanos.

Imvanex es una vacuna utilizada para proteger contra la viruela en adultos. Contiene el virus Vaccinia modificado de Ankara y está registrada en Europa desde 2013. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha recomendado recientemente ampliar la indicación de la vacuna contra la viruela Imvanex para incluir la protección de los adultos contra la enfermedad de la viruela del mono (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>).

19. Información sobre reproducción

e) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El MVA no está presente en los ecosistemas naturales.

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

El MVA puede producirse in vitro en células CEF. La infección productiva con ensamblaje y liberación de la progenie vírica solo es posible en células aviares (y en unas pocas líneas celulares de vertebrados raras). En otros tipos de células, el MVA solo puede adherirse, entrar y expresar proteínas (víricas).

g) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

h) Factores que afectan a la reproducción:

El MVA no es replicativo en células de mamíferos y, por tanto, no se reproduce (véase más arriba).

20. Capacidad de supervivencia

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

El MVA no forma estructuras que mejoren la supervivencia o la latencia.

- x) endosporas
- xi) quistes
- xii) esclerocios
- xiii) esporas asexuales (hongos)
- xiv) esporas sexuales (hongos)
- xv) huevos
- xvi) pupas
- xvii) larvas
- xviii) otras (especificuense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La supervivencia del virus MVA en el medio ambiente depende de los factores ambientales, aunque el MVA muestra una gran estabilidad ambiental en comparación con otros virus.

En general, los virus de la viruela se inactivan fácilmente por distintos desinfectantes químicos comúnmente aprobados para la desinfección de superficies.

21.a) Vías de diseminación

No se produce una infección natural por MVA. Por lo tanto, la dispersión de MVA solo puede producirse por derrame

accidental.

b) Factores que afectan a la diseminación

No se produce una infección natural por MVA. Por lo tanto, la dispersión de MVA solo puede producirse por derrame accidental.

22. 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 aplica

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 checked="" type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El objetivo de las modificaciones es la generación de los vectores víricos no replicativos que codifiquen los transgenes CALR y JAK2 mutados.

Las mutaciones en la calreticulina (CALR) y la quinasa Janus 2 (JAK2) son los impulsores predominantes de la evolución de la enfermedad en las neoplasias mieloproliferativas clásicas. Se está desarrollando una vacuna para provocar una respuesta de los linfocitos T específicos para las células malignas que expresan los antígenos CALR y JAK2 mutados como tratamiento para pacientes con neoplasias mieloproliferativas. La vacuna tiene 2 componentes: un vector recombinante no replicativo derivado del genoma del adenovirus del gorila tipo 20 y un vector del virus Vaccinia modificado de Ankara. Ambos vectores víricos contienen un inserto génico idéntico que codifica para los transgenes CALR y JAK2 mutados

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

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

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

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

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

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

Otros (especificuense):

b) Identidad del vector:

Vector del GAd20

El GAd20-CALR-JAK2 no replicativo se obtuvo utilizando un plásmido que contenía el genoma de GAd20 con las regiones E1/E3/E4 eliminadas, y en el que la región E4 se sustituyó por el ORF6 de Ad5. El casete de expresión del transgén que reside en el plásmido vectorial se introdujo mediante recombinación homóloga después de la cotransfección en las células huésped.

No se han encontrado secuencias de plásmido bacteriano ni genes de resistencia bacteriana en GAd20-CALR-JAK2.

Vector del MVA

El MVA-CALR-JAK2 se obtuvo introduciendo el casete de expresión del transgén en la columna vertebral del vector mediante una serie de eventos de recombinación. Ambas recombinaciones tienen lugar en células huésped.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Cepas de laboratorio de E. coli.

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

Sí No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especificuense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Genes de resistencia a ampicilina o kanamicina.

Hay que tener en cuenta que los genes de resistencia antibiótica forman parte solamente del esqueleto del plásmido. Tras la recombinación en las células y el desarrollo de la vacuna del vector clínico final no se detectó la presencia de ningún gen de resistencia antibiótica.

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los OMG contienen un promotor vírico humano, el transgén y una señal de poliadenilación vírica.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especificuense): Transfección de plásmidos

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

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 albergan el mismo casete de expresión del transgén que consiste en un promotor vírico humano, una señal de poliadenilación vírica y la secuencia que codifica los antígenos CALR y JAK2 mutados.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: La expresión del transgén está controlada por un fuerte promotor vírico humano ubicuo. La señal de poliadenilación también se deriva de un virus. El promotor y la señal de poliadenilación son elementos de control genético de uso frecuente. Los transgenes mutCALR y JAK2 se obtienen de humanos.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG El promotor vírico y la señal de poliadenilación impulsan la expresión del transgén. Este transgén provoca la respuesta inmunitaria del paciente contra las neoplasias mieloproliferativas.
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/> - Otros especifíquense): Integrado en el genoma de ADN bicatenario del vector vírico. No hay integración de la inserción en el genoma de los pacientes.
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input 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): Hominidae
ii)	Familia (plantas):
iii)	Género: <i>Homo</i>
iv)	Especie: <i>Homo sapiens</i>
v)	Subespecie:
vi)	Cepa: NA
vii)	Cultivar/línea de reproducción:
viii)	Patovar: NA
ix)	Nombre vulgar: ser humano

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>

b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?

Sí No Las secuencias mutadas expresadas no tienen una actividad conocida además de la de provocar respuestas inmunitarias. Las proteínas mutadas de longitud completa que se asocian con la oncogénesis no se expresan. No se sabe

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 No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

Sí No No se sabe

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 No No se sabe

Especifíquese: Se espera que la capacidad de supervivencia o la estabilidad del GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 modificados genéticamente sean similares a las de los virus GAd20 y MVA naturales, respectivamente. Sin embargo, en comparación con los virus naturales, ambos OMG son no replicativos.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí No No se sabe

Especifíquese: El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 no son replicativos.

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí No No se sabe

En comparación con el adenovirus natural, el GAd20-CALR-JAK2 no puede replicarse en células que no expresan la región E1 del adenovirus. En consecuencia, la propagación queda restringida a los pacientes que reciben el OMG en el estudio clínico.

Tanto el MVA como el MVA-CALR-JAK2 no son replicativos en células de mamíferos y, por lo tanto, no pueden causar una infección productiva en células humanas ni pueden propagarse posteriormente.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí No No se sabe

Especifíquese: El GAd20 natural puede causar la enfermedad en los gorilas, pero no se asocia con ninguna patogenicidad en los humanos. Dado que el GAd20-CALR-JAK2 no puede replicarse en células que no expresan la región adenovírica E1, no se considera patógeno en absoluto.

Tanto el MVA como el MVA-CALR-JAK2 no son replicativos en células de mamíferos y, por lo tanto, no pueden causar una infección productiva en las células humanas ni se consideran patógenos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Ambos OMG se consideran genéticamente estables. La posibilidad de que la recombinación dé lugar a la reversión al virus parental original es muy reducida:

A pesar de que la recombinación es frecuente entre los adenovirus naturales que circulan en la naturaleza, se considera que el riesgo de recombinación del GAd20-CALR-JAK2 con el virus GAd parental es bajo, ya que no se espera que el virus GAd20 parental se encuentre en los seres humanos. Además, hay una probabilidad mínima de contacto (físico) entre gorilas y humanos que permitiría la transmisión de un GAd natural a un ser humano (Vitelli et al., 2017; Capone et al., 2021).

Adicionalmente, aunque se han notificado acontecimientos de recombinación entre especies (por ejemplo, Hoppe et al., 2015; Han et al., 2018; Dehghan et al., 2019), la recombinación espontánea del vector GAd con un adenovirus humano es poco probable, dado su menor porcentaje de identidad compartida.

La probabilidad de que se produzca recombinación entre el virus de la vacuna y los virus de la viruela naturales es reducida, ya que el MVA ha perdido el 15 % de su genoma respecto a la cepa parental original, lo que hace muy improbable una recuperación completa (Meyer et al., 1991). Además, el MVA no produce viriones infecciosos en el ser humano ni en la mayoría de las células de origen mamífero (Verheust et al., 2012).

También se destaca que, para ambos virus, la recombinación solo puede producirse entre virus similares que puedan infectar el mismo huésped y presenten el mismo tropismo celular. Dado que los OMG se administran por vía intramuscular, que no es un sitio de replicación natural conocido para los virus de la viruela o adenovirus naturales, es muy poco probable que haya diferentes virus en la misma célula.

Finalmente, en el caso teórico de que se produjera la recombinación, la probabilidad de que surgiera un virus más patógeno que el ya existente en la coinfección es extremadamente escasa. Como mucho, el virus sería similar al que ya está en circulación.

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

(véase también arriba)

Seguridad

No hay experiencia clínica previa con el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 descritos en el presente documento. Por lo tanto, no se dispone de datos de seguridad de estos vectores en humanos. Sin embargo, se han administrado otros vectores GAd20 a pacientes humanos en un estudio de fase 1 en curso (ClinicalTrials.gov. NCT04041310) en combinación con un vector MVA. Los datos preliminares indican que el tratamiento parece ser seguro y bien tolerado. Además, Bavarian-Nordic ha desarrollado la cepa MVA-BN® del MVA como una vacuna de tercera generación contra la viruela que ya está aprobada en EE. UU., Canadá y la UE. No se han identificado problemas de seguridad.

Biodistribución y excreción

El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 no se replican ni persisten en los tejidos después de la inyección intramuscular, como demuestran estudios no clínicos (véase más arriba). La probabilidad de que los OMG se excreten al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección, es insignificante.

Patogenicidad

El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 modificados no son replicativos y, por tanto, no son patógenos. El inserto no codifica ninguna sustancia tóxica o alergénica. En lo que respecta a los seres humanos, aparte de los vacunados, el riesgo de infección con los OMG es insignificante, ya que no se espera ninguna liberación procedente de los pacientes inyectados (véase más arriba). En caso de transmisión no intencionada a personas que trabajen con GAd20-CALR-JAK2 y MVA-CALR-JAK2, que entren en contacto con ellos o que se encuentran próximas a las zonas de su administración, se espera que las consecuencias para las personas sean insignificantes.

El Instituto Científico de Salud Pública, Unidad de Bioseguridad y Biotecnología, de Bélgica, la Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) de Alemania y la Commissie Genetische Modificatie (COGEM) de los Países Bajos, han llegado a la conclusión de que los vectores del MVA son apatógenos en los seres humanos y han clasificado el MVA como grupo de riesgo (GR) 1.

Persistencia o invasión

La probabilidad de que el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se vuelvan persistentes e invasivos en hábitats naturales es insignificante, ya que los OMG no son replicativos.

Transferencia horizontal de genes

La transferencia horizontal de genes es improbable y, debido a las características de secuencia del GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2, no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos porque la secuencia no contiene ningún promotor procariótico, antibiótico u otro tipo de genes de resistencia que puedan mejorar o limitar el crecimiento bacteriano.

Recombinación

La probabilidad de posibles recombinantes resultantes de la recombinación con virus naturales se considera insignificante (véase el apartado 5.2 sobre estabilidad genética).

Integración en el genoma

Se sabe que los vectores de adenovirus, así como los vectores de MVA, están presentes como estructuras episomales en las células transducidas.

En línea con esto, la directriz de la EMA sobre pruebas no clínicas para la transmisión inadvertida de la línea germinal de vectores de transferencia génica (EMA/273974/2005) considera los vectores adenovíricos y los vectores del virus de la viruela como vectores no integradores (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors_en.pdf).

vectores del virus de la viruela como vectores no integradores (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors_en.pdf).

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: La prueba de identidad del GAd20-CALR-JAK2 se realiza mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica para el transgén CALR-JAK2, o mediante el análisis de la secuencia del transgén. La prueba de identidad del MVA-CALR-JAK2 se realiza mediante el análisis de la secuencia del transgén CALR-JAK2.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Véase más arriba.

F. Información sobre la liberación

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

<p>Janssen Research & Development está desarrollando una vacuna para tratar las neoplasias mieloproliferativas. La vacuna se administrará mediante inyección intramuscular (IM) a los pacientes que participen en este estudio clínico 1 de VAC85135, un régimen de vacuna de neoantígeno, administrado simultáneamente con ipilimumab para evaluar la seguridad en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.</p> <p>Cada uno de los pacientes del estudio clínico recibirá hasta 2 ciclos de tratamiento con 2 vacunas heterólogas potenciadoras, seguidas de varios refuerzos. El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 nunca se administran simultáneamente. La duración del estudio es de 14 meses (50 semanas) e incluye un seguimiento de 3 meses (12 semanas). Se prevé que se reclutará un máximo de 60 pacientes durante este estudio internacional multicéntrico.</p> <p>Si bien la vacuna candidata aborda la necesidad de proteger la salud humana, no se esperan beneficios para el medio ambiente.</p>

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: No procede, el OMG no se libera en un hábitat natural.	

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

a)	Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El estudio clínico se llevará a cabo en los siguientes centros médicos: Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca) Hospital Clínico de Valencia (Valencia) Clínica Universidad de Navarra (Pamplona) Los OMG se administrarán en los centros médicos en condiciones controladas.
b)	Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): ii) área de liberación más amplia (m ²): No hay un tamaño específico para la liberación. Los tratamientos se van a realizar en salas separadas del centro médico. No se realizará la liberación fuera de estas salas.
c)	Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: La liberación principal es el momento en que la vacuna se administra al paciente. No se prevé ninguna liberación fuera de las salas del centro médico. Las medidas de contención durante la administración del GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 a los pacientes excluirán la liberación de los OMG en el medio ambiente. Se utilizará un equipo de protección individual para evitar la exposición al GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 del personal sanitario involucrado en la administración del producto. Por tanto, la probabilidad de que el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se liberen en la cercanía de biotipos importantes, áreas protegidas o depósitos de agua potable como posibles lugares que podrían verse afectados resulta insignificante.
d)	Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede

4. Método y amplitud de la liberación

a.	Cantidad de OMG que vaya a liberarse: En el país notificado, el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se administrarán a un máximo de 10 sujetos, cada uno de los cuales recibirá una dosis máxima de 1×10^{11} vp (GAd20-CALR-JAK2) y 1×10^8 IFU (MVA-CALR-JAK2) de partículas virales. En total, se estima que como máximo 50 viales de GAd20-CALR-JAK2 y MVA-CALR-JAK2 respectivamente se administrará durante este ensayo
b.	Duración de la operación: La vacunación de los pacientes mediante inyección intramuscular solo tardará unos minutos. El estudio durará aproximadamente 14 (60 semanas) meses.
c.	Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: En los centros médicos se tomarán las precauciones necesarias para garantizar la contención del GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2, y evitar la exposición del personal y las superficies. Todos los residuos resultantes de la manipulación de los OMG se eliminarán siguiendo los procedimientos del centro hospitalario habituales para residuos de riesgo biológico. En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas del centro hospitalario de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente.

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

No procede: dado que el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se preparan para la administración y se administran a los pacientes en un entorno clínico, no se espera que el OMG se libere al medio ambiente

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

No se han realizado liberaciones previas con la vacuna en estudios clínicos. Además, como se ha descrito anteriormente, no se espera que los OMG se repliquen o persistan en los tejidos después de la inyección IM. La probabilidad de que OMG se excreten al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección, es insignificante.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

Después de la absorción por las células huésped, el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 inducirán una respuesta inmunitaria (respuestas humorales y celulares) en las personas vacunadas hacia los transgenes expresados, pero no modificarán las características de los receptores humanos. La respuesta inmunitaria inducida eliminará posteriormente las células tumorales, ahora reconocidas específicamente por el sistema inmunitario como resultado de la vacunación

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

El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se administrarán en un entorno clínico y no son replicativos. Por tanto, es muy poco probable que los OMG entren en contacto con otros organismos o con el medio ambiente. Dado que los OMG no pueden replicarse y no se excretan, el rasgo genético insertado no se puede transferir al medio ambiente.

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: Tras la administración, el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 inducirán una respuesta inmunitaria (respuestas humorales y celulares) en las personas vacunadas, pero la respuesta inmunitaria inducida eliminará las células transducidas y, por lo tanto, también la presencia de los OMG en el ser humano. Por lo tanto, no hay inducción de mayor competitividad o mayor invasividad.

El transgén no codifica ninguna resistencia antibiótica ni ninguna otra sustancia que pueda proporcionar una ventaja selectiva a otros organismos.

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

El GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se administrarán a los pacientes en un entorno clínico controlado. Se tomarán las precauciones necesarias para garantizar la contención de los OMG, y evitar la exposición del personal y las superficies a dichos vectores. En el caso poco probable de que los OMG se liberen en el entorno, no podrán generar una progenie infecciosa (véase más arriba).

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): No aplica

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a)	Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy poco probable (ver apartado G.3)
b)	De otros organismos al OMG: Muy poco probable (ver apartado G.3)
c)	Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy poco probable, el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se consideran virus no integradores debido a la incapacidad de los virus para integrarse en los cromosomas del huésped.

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 disponible

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

El GAd20, el MVA o sus vectores derivados no desempeñan ningún papel en los ciclos biogeoquímicos.
--

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La función prevista del GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 es inducir una respuesta inmunitaria específica de las neoplasias mieloproliferativas, que se medirá mediante la evaluación de las respuestas humorales y celulares frente a las neoplasias mieloproliferativas. Además, se supervisará a los pacientes que participen en el estudio clínico con una evaluación clínica (p. ej., exploraciones físicas) y mediante los acontecimientos adversos.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Los efectos en los ecosistemas no se supervisarán, ya que el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 se administran en un entorno clínico y no se espera que se excreten al medio ambiente.

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

la probabilidad de que el material genético donante de los OMG se transfiera a otros organismos es insignificante (véase más arriba).

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

No procede

6. Frecuencia del seguimiento

No procede

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las superficies de trabajo de las salas del centro médico utilizadas para preparar y administrar la vacuna deberán limpiarse y descontaminarse con un desinfectante convencional para adenovirus y virus de la viruela antes y después de la manipulación.

El lugar de la inyección puede cubrirse con un apósito.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los materiales en contacto con los OMG deberán considerarse contaminados y todos los residuos (incluidos los viales de vacuna, agujas y jeringas) deberán depositarse en contenedores adecuados para residuos de riesgo biológico inmediatamente después de la administración de la vacuna.

Los materiales utilizados en el estudio serán destruidos por el centro médico siguiendo los procedimientos del centro para la eliminación de materiales de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Suponiendo que 10 pacientes recibirán el GAd20-CALR-JAK2 y el MVA-CALR-JAK2 en el país notificado, se prevé la utilización de un total máximo de 100 viales. Por lo tanto, se calcula que la cantidad de residuos de riesgo biológico será de 100 viales de vidrio, tapones, tapas y las agujas y jeringas previstas.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todo el equipo, los suministros (incluidos los guantes) y los recipientes que hayan estado en contacto con los OMG deberán manipularse y desecharse directamente en contenedores adecuados para residuos de riesgo biológico. Los objetos

punzocortantes (ampollas, agujas, jeringas y viales usados que contengan los OMG) deberán desecharse en recipientes para objetos punzocortantes específicos.

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

Los OMG están diseñados para usarse en estudios clínicos controlados en centros médicos competentes y en condiciones y con procedimientos de manipulación controlados.

En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas del centro hospitalario de descontaminación y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente, limpiando todo el líquido restante con un material absorbente y desechándolo en contenedores a prueba de filtraciones para su eliminación de acuerdo con la normativa vigente de eliminación de residuos.

En caso de contacto con la piel, la piel afectada deberá desinfectarse y lavarse con abundante agua y jabón.

En caso de contacto con los ojos, enjuagar los ojos con agua inmediatamente durante 10-15 minutos. Retirar las lentes de contacto.

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

Véase el apartado anterior

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

No procede

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

Se realizará un seguimiento de los pacientes que participen en el estudio clínico en busca de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG) de acuerdo con el protocolo clínico. El personal del centro, junto con el promotor del estudio, registrarán y evaluarán cada AAG, y se notificará a las autoridades sanitarias cuando corresponda. Los acontecimientos adversos se registrarán y se notificarán de acuerdo con los procedimientos detallados en el protocolo del estudio clínico. En caso de un efecto no deseado, este medicamento se suspenderá hasta que se evalúen los efectos en su totalidad y se tomen medidas para mitigar nuevos riesgos. Todas las zonas e instalaciones que se hubieran utilizado para administrar el producto se limpiarán y descontaminarán con agentes eficaces contra los adenovirus.