

TITULO DEL SOP: Almacenamiento y Administración del Vector

Formularios Relevantes: Formulario de inyección (VP), Asignación de Droga (DA)

1 Propósito:

- 1.1 Describir el procedimiento para la recibir, almacenar y asignar el vector desde el sitio de almacenamiento hasta el cuarto de procedimiento.
- 1.2 Describir la preparación de la jeringa para la inyección y el procedimiento de la inyección del vector de AdV-tk o placebo dentro de la próstata de los sujetos del estudio.
- 1.3 Describir el procedimiento de eliminación de los materiales del vector.

2 Antecedentes

- 2.1 El vector, AdV-tk, es un vector adenoviral de replicación defectuosa que expresa el gen de la timidina quinasa del virus herpes simplex (HSV-TK o TK). Los Adenovirus son virus humanos comunes que habitualmente se asocian a síntomas catarrales. La replicación defectuosa significa que el virus a sido modificado con delección de algunos genes para que solo pueda ser replicado en células especializadas diseñadas para complementar los genes suprimidos. El vector no es infeccioso (no puede replicarse) en células naturales no diseñadas para complementar. El gen HSV-tk codifica la proteína TK, que hace que las células tumorales sean susceptibles al medicamento anti-herpético, valaciclovir.
- 2.2 El lote del vector para el estudio fue preparado para uso clínico, bajos condiciones establecidas por cGMP (Buenas Prácticas de Manufactura) para biológicos y con certificado de análisis.
- 2.3 El diseño del estudio clínico es doble ciego, aleatorizado, controlado contra placebo. Ninguna persona involucrada en este estudio conoce si el paciente recibe vector o placebo.
- 2.4 El procedimiento de la inyección se hace guiada por ultrasonido transrectal similar al procedimiento de una biopsia prostática estándar y se realiza como procedimiento ambulatorio.

3 Precauciones

- 3.1 El procedimiento y precauciones al manejar el vector son las mismas precauciones estándares universales que se utilizan para fluidos corporales potencialmente infecciosos.
- 3.2 Ver section 4.3 a continuación para el manejo de derrames y eliminación de desechos.

4 Procedimiento

4.1 Almacenamiento, Transportación, y Asignación del vector

4.1.1 Recepción y almacenamiento del vector (Formulario de Asignación de Droga)

- 4.1.1.1 La droga del estudio se entrega lista para usar, en una solución acuosa estéril en dosis únicas, tapón de goma, en viales de vidrio de color ámbar.
- 4.1.1.2 El vector se formula a una concentración de de 2.5×10^{11} vp/ml partículas de vector. El placebo solo es amortiguador. Cada vial contiene dos mililitros, un vial se utilizará para cada curso de la inyección y cada paciente recibirá dos cursos.
- 4.1.1.3 Cada vial tiene un identificador único compuesto por el numero de lote y el numero del vial (###) específico como sigue: **CL-109XX4-###**, **CL-109XX5-###** o **CL-109XX6-###**. Cada vial tiene un color de tapa específico.
- 4.1.1.4 La persona a cargo de la droga de estudio en el sitio clínico, inspeccionará el contenido y verificará que esté intacto y que la información en los formularios enviados coincida con la de los viales. También se debe indicar la temperatura de almacenamiento en el formulario DA.
- 4.1.1.5 Los viales del vector se envían en paquetes fríos y tras la recepción deben ser almacenados en congelador a temperaturas arriba de -80°C o por corto plazo en refrigerador a temperatura bajo 8°C .
- 4.1.1.6 El Formulario Asignación de Droga (Formulario DA), se crea para cada paciente y se utiliza para registrar la dispensación del vector y también la dispensación del valaciclovir al paciente. Este formulario se debe mantener con el personal responsable de la dispensación de la droga, hasta que los dos cursos se han completado o si los viales son destruidos o devueltos. Al estar completo, mandar copia del formulario a Candel Therapeutics, el original debe mantenerse en el sitio.

4.1.2 Alocación de Vector (ver Formulario de Inyección)

- 4.1.2.1 Para cada uno de los 2 procedimientos de inyección, el formulario de Inyección se usará para prescribir el vial de vector apropiado para cada paciente y se llevará junto al vial, al procedimiento donde la información del procedimiento será registrada.
- 4.1.2.2 La persona encargada de la droga, completará la sección de información del vial (sección B) del formulario de inyección, y

elegirá el vial basado en el color de tapa que ha sido designado en el formulario de Asignación de Droga específico para cada paciente. La información del valaciclovir también será registrada y el formulario se anexará a la droga de estudio (vector y valaciclovir) en el cuarto de procedimiento.

4.1.2.3 El vial será transportado a la sala de procedimiento a aproximadamente 4 ° C a 25 ° C (hielo a temperatura ambiente) y es estable a esta temperatura durante 24 horas. El hielo seco no se debe utilizar.

4.1.2.4 Si no se utiliza el vial, debe ser devuelto a la ubicación de almacenamiento (refrigerador o congelador) ese mismo día y se puede volver a dispensar a el mismo paciente cuando el procedimiento se vuelva a programar o reasignar a otro sujeto después de la discusión con Candel Therapeutics.

4.1.3 Transporte del vector:

4.1.3.1 Para transportar el vector a otro sitio dentro la institución, por ejemplo a otro piso, se puede poner dentro una bolsa o contenedor estándar de biológicos peligrosos y puede ser transportado a temperatura ambiente. Si el vector será transportado a otro sitio fuera de la institución en vehículo, coloque el vial dentro de una bolsa estándar de biológicos peligrosos dentro de un contenedor térmico con paquetes de hielo (por ejemplo “Gel Packs”) para mantener la temperatura fría.

4.1.3.2 Si por alguna razón, no se utiliza el vector después del transporte, se debe devolver al almacenamiento primario en las mismas condiciones, con documentación en el formulario de inyección (Formulario VP) con la razón de porque la droga de estudio no se utilizó. El formulario DA también será actualizado al regresar el vial.

4.2 Procedimiento de Administración del Vector:

4.2.1 Preparación del paciente

4.2.1.1 Al paciente se le darán las instrucciones pre-inyección para los antibióticos profilácticos y otras preparaciones apropiadas que se usan típicamente para un procedimiento de biopsia de próstata. Estos serán documentados en el formulario de inyección sección A del formulario. Los valores de laboratorio, también serán revisados antes del procedimiento como está descrito en la sección A del formulario de Inyección.

4.2.1.2 Para el procedimiento, el paciente será llevado a la sala de procedimientos del ultrasonido transrectal y será preparado igual que para una biopsia guiada por ultrasonido con el paciente de lado. El paciente debe ser avisado que quizá sienta un pinchazo similar a lo que ha experimentado durante las biopsias y que la inyección no debe tener ningún malestar significativo. La lidocaína no se usa necesariamente, ya que el volumen de la inyección es pequeña y el calibre de la aguja también es más pequeña que la aguja que se utiliza para una biopsia. Los sitios de inyección pueden tener mejor visualización a través de ultrasonido sagital.

4.2.2 Preparación de la Jeringa del Vector

4.2.2.1 La preparación de la jeringa se llevará a cabo en la sala de procedimientos.

4.2.2.2 Cada paciente tendrá asignado viales específicos con combinación de número de vial y color de tapa distintos.

4.2.2.3 Enfermería y el médico que realiza la inyección debe verificar la identidad del paciente y la droga en la sala de procedimiento. **Se debe asegurar que la información de la etiqueta vector, número vial (por ejemplo CL- 109XX1 - ###) y color de la tapa coincide con el de Formulario de Inyección.** La verificación será documentada en la sección C del Formulario de Inyección.

4.2.2.4 La droga en estudio se entrega lista para usar en solución acuosa estéril en dosis única, tapón de goma de color, vial de vidrio color ámbar. El volumen total es de 2 ml por curso.

4.2.2.5 Para manejar el vector se debe de usar guantes.

4.2.2.6 La superficie exterior del vial debe limpiarse con alcohol, y se coloca en una bandeja de preparación estéril.

4.2.2.7 El volumen total del vector (aproximadamente 2 ml) será aspirado del vial con una jeringa de 3.5 ml con una aguja de 1-2 pulgadas 20 G o 22 G. Una pequeña cantidad (0.1 ml a 0.3 ml) de aire se aspira para mover el líquido en la aguja hacia la jeringa. La aguja será retirada y la jeringa se tapa hasta que sea utilizada durante el procedimiento.

4.2.2.8 La inyección de próstata se hará a través de una aguja de biopsia 20 G 22 G con un estilete interno y con punta ecogénica (ej. biopsia espinal o la aguja de lidocaína utilizada para biopsia de próstata).

4.2.3 Inyección del vector

- 4.2.3.1 El ultrasonido transrectal (TRUS) se utilizará para visualizar la próstata y guiar la punta de la aguja a los cuatro sitios de inyección: uno apical y uno basal en cada lóbulo de la próstata, y también para determinar que no se inyecte en un vaso sanguíneo.
- 4.2.3.2 La aguja se inserta a través del canal de biopsia a la ubicación de la inyección comenzando por el punto más lejano (usualmente lado izquierdo) para evitar pasar por los sitios previamente inyectados en las siguientes pasadas de aguja.
- 4.2.3.3 Una vez que la aguja este en su lugar, el estilete interno se retira mientras se mantiene la funda de la aguja (needle sheath) en su lugar. La jeringa que contiene el vector se adjuntará a la aguja asegurando que está bien conectada para evitar fugas.
- 4.2.3.4 Se inyecta lentamente, aproximadamente 0.5 ml en la ubicación de destino. El aire del volumen vacío de la aguja ayuda la visualización de la distribución de la inyección. Espere 10 a 30 segundos y luego reposicione la aguja a los lugares apropiados para el segundo, tercero y cuarto lugar de las inyecciones. Después de la cuarta inyección, reinsertar el estilete dentro de la jeringa antes de retirar la aguja del sitio de inyección. Esto inyectará el vector que queda en el volumen vacío de la aguja (~ 0.3 ml) hacia el sitio de inyección de la próstata.
- 4.2.3.5 Si el estilete debe ser reinsertado para el reposicionamiento de la aguja, retire la jeringa de la aguja y colóquela en la bandeja de procedimiento, evitando cualquier fuga antes de volver a insertar el estilete. Vuelva a insertar el estilete, reposicione la aguja, retire el estilete, vuelva a conectar la jeringa e inyectar 0.5 ml. Repita este procedimiento para la segunda, tercera y cuarta inyección, procediendo de la misma manera.
- 4.2.3.6 Después de la cuarta inyección, el estilete o aire puede ser utilizado para empujar el volumen remanente del vector en el espacio muerto de la aguja (volumen vacío de la aguja ~ 0.3 ml) dentro del sitio de inyección antes de retirar la aguja. Alternativamente, una cantidad pequeña de salino estéril no bacteriostático (no más de 0.3 ml) puede ser infundido a través de la aguja para eliminar los remanentes de vector del espacio muerto de la aguja antes de retirar la aguja.
- 4.2.3.7 Deseche todos los materiales que estuvieron en contacto con el vector como desechos biológicos peligrosos.

4.3 Manejo de desechos y derrames del vector

- 4.3.1 Se deben de utilizar procedimientos estándar de eliminación de desechos y objetos punzantes bio-peligrosos.
- 4.3.2 Derrames accidentales deben ser manejados usando procedimientos estándar para el manejo de fluidos corporales. Soluciones desinfectantes incluyendo: alcohol 70 %, cloro al 10 % o descontaminantes orgánicos se pueden utilizar. No hay conocimiento de soluciones contraindicadas.
- 4.3.3 Cada institución debe cumplir con las normas de eliminación de residuos federales, estatales y locales.

4.4 Salida del paciente

- 4.4.1 Se debe dar al paciente instrucciones después de a la inyección, para que tome acetaminofen alternado con ibuprofeno durante las primeras 24-48 horas para evitar el dolor, la fiebre y síntomas parecidos a la gripe. **Es importante instruir al paciente de mantener una hidratación adecuada mientras este tomando valaciclovir.**
- 4.4.2 El valaciclovir y el diario del valaciclovir se debe dar al paciente con las instrucciones para comenzar a tomar valaciclovir el día después de la inyección.
- 4.4.3 Si ocurren complicaciones relacionadas con el procedimiento, esto se debe describir en el Formulario de inyección sección C y reportar de acuerdo con el procedimiento de operación estándar para la notificación de Eventos Adversos.