

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/23/30
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	30 Nov 2023
d) Título del proyecto:	Estudio Fase I de administración intratumoral de JNJ-87704916, un virus oncolítico, en monoterapia y en combinación para tumores sólidos avanzados
e) Período propuesto para la liberación:	del 01 Abr 2024 al 30 Nov 2033

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Janssen-Cilag International NV
-------------------------------------	--------------------------------

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):

JNJ-87704916 es un virus oncolítico (VO) recombinante de última generación basado el virus del herpes simple 1 (VHS-1) para el tratamiento del cáncer. El diseño de JNJ-87704916 es un avance basado en el VO VHS-1 desarrollado anteriormente, talimogén laherparepvec (T-VEC, IMLYGIC®, Amgen Inc.). Aunque comparte con las propiedades diseñadas de neuroatenuación y replicación preferente en células cancerosas con el talimogene laherparepvec, JNJ-87704916 se ha modificado para 1) reducir las respuestas antivirales innatas y adaptativas del anfitrión que apagan la replicación viral para permitir una mayor lisis de las células cancerosas diana y 2) para potenciar todas las fases de la respuesta inmune a las células cancerosas a través de la expresión de cargas útiles estimuladoras.

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

Se han realizado estudios de caracterización genotípica y fenotípica para comprobar la estabilidad genética de JNJ-87704916. Se ha demostrado que la semilla es genéticamente estable hasta 6 pasos más allá del material fabricado en la fase 1.

4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: Se prevén estudios clínicos en FR, GE y NL	

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

De acuerdo con la anterior evaluación de riesgos de otro VO HSV-1, talimogén laherparepvec - (EMA, 2015), y a partir de la información recogida más arriba, todos los riesgos para la salud y la seguridad públicas, o para el medio ambiente, derivados de la liberación potencial del producto modificado genéticamente se consideran bajos.

Las medidas de gestión propuestas minimizarían las probabilidades de exposición del personal, de los contactos y del medio ambiente al producto modificado genéticamente. Los profesionales sanitarios que se encuentren inmunodeprimidos, y aquellas que estén embarazadas, no deben preparar ni administrar el producto, ni deben entrar en contacto directo con el lugar o lugares de inyección ni con los líquidos corporales de los pacientes tratados.

Aunque tuviera lugar la exposición al producto modificado genéticamente a través de cualquiera de las rutas descritas anteriormente, no se espera la replicación eficiente del virus recombinante en tejidos normales, ni que muestre cambios en el tropismo del anfitrión, y es poco probable que transfiera su información genética a otros organismos. Además, este virus modificado genéticamente es susceptible de tratamiento antivírico con aciclovir.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input 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): <i>Herpesvirales</i>
ii) Género: <i>Simplexvirus</i>
iii) Especie: Virus del herpes simple 1
iv) Subespecie:
v) Cepa: Patton (Mulvey 1999)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: VHS-1

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

Las infecciones por el VHS-1 se dan en todo el mundo sin ninguna distribución estacional específica (Jerome 2007). La seroprevalencia en adultos oscila entre el 70 % en países desarrollados y el 100 % en países en vías de desarrollo (Gupta 2007).

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: No procede

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

No procede (no se utiliza un virus natural, pero se da de forma natural)

Sí

No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

No procede (no se utiliza un virus natural, pero se da de forma natural)

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

<p>En simbiosis con animales <input type="checkbox"/></p> <p>Otros, (especifíquense): El VHS-1 es principalmente un patógeno humano y depende del anfitrión humano para replicarse. El virus no puede multiplicarse fuera de las células anfitrionas naturales.</p>
<p>b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede</p>

5. a) Técnicas de detección

<p>La detección del VHS-1 natural puede realizarse mediante ensayos de infectividad en las líneas celulares adecuadas. De forma alternativa, los virus se pueden detectar mediante PCR utilizando secuencias específicas del herpesvirus.</p>

5. b) Técnicas de identificación

<p>Ver 5 (a)</p>

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?

<p>Sí <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>No <input type="checkbox"/></p>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El VHS-1 está clasificado como un agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). Según la Directiva, el agente biológico del grupo 2 es aquel que (1) puede causar una enfermedad en el ser humano y puede suponer un peligro para los trabajadores, (2) es poco probable que se propague a la colectividad y (3) existe generalmente profilaxis o tratamiento eficaz (si fuera necesario).</p>	

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

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

El VHS-1 es prevalente en todo el mundo y está presente durante todo el año.

Tras la exposición, el VHS-1 puede provocar diversos síntomas. Las infecciones mucocutáneas son las manifestaciones clínicas más frecuentes. La gingivostomatitis se observa sobre todo en niños pequeños y va acompañada de fiebre, dolor de garganta, edema faríngeo y eritema, seguidos de la aparición de lesiones vesiculares o ulcerosas en la mucosa oral y faríngea. Otras manifestaciones cutáneas también son posibles, como los panadizos herpéticos y el herpes gladiator. Tras la reactivación, las infecciones por el VHS-1 se manifiestan con mayor frecuencia como herpes simple labial (calenturas). Las lesiones intraorales tras la reactivación son poco frecuentes en personas sanas, pero se producen con frecuencia en personas inmunodeprimidas, como las infectadas por el VIH.

Las enfermedades de la córnea debidas a la infección por VHS constituyen una importante causa de ceguera (Green 2006). La encefalitis por herpes simple (EHS), provocada por una infección por el VHS, es una de las infecciones más graves del SNC y se calcula que afecta al menos a 1 de cada 500 000 personas al año (Whitley, 2006).

Las infecciones por VHS en individuos inmunodeprimidos son clínicamente más graves (por ejemplo, neumonitis, esofagitis, hepatitis, colitis y enfermedad cutánea diseminada), pueden ser progresivas y requieren más tiempo para su curación.

Para el tratamiento de las infecciones por VHS-1 existen medicamentos antivíricos como aciclovir o valaciclovir. El fármaco puede administrarse localmente, aunque también es posible el tratamiento sistémico en caso de enfermedad grave.

8. Información sobre reproducción

- a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El ciclo de replicación comienza con la adhesión de la partícula de VHS-1 a la membrana de la célula anfitriona. Tras la endocitosis del virus en la célula anfitriona y el transporte al núcleo de las células anfitrionas el ADN vírico se libera en el núcleo. Allí, los genes víricos se transcriben y traducen en un orden específico, dando lugar finalmente al ensamblaje de una nueva partícula vírica infecciosa. La liberación de partículas víricas provoca la lisis de la célula anfitriona.

- b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: véase 8a

- c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

- d) Factores que afectan a la reproducción:

El VHS-1 es principalmente un patógeno humano. El resultado de la infección

depende del estado inmunitario del anfitrión y de los tipos celulares implicados.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo		
i)	endosporas	<input type="checkbox"/>
ii)	quistes	<input type="checkbox"/>
iii)	esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv)	esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v)	esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense) El herpesvirus no forma estructuras que mejoren supervivencia o el letargo	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El VHS-1 es un virus con envoltura, por lo que su estabilidad en el medio ambiente es bastante limitada. Fuera del anfitrión, solo sobrevive durante cortos periodos de tiempo. Las condiciones ambientales, como la humedad y el tipo de superficie en la que se encuentra el virus, afectarán a los tiempos de supervivencia. Además, el VHS-1 se inactiva fácilmente con disolventes lipídicos y con los desinfectantes de uso común. También los factores físicos inactivarán el virus (resumido en <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/herpes-simplex-virus.html>).

10. a) Vías de diseminación

VHS-1 se transmite principalmente vía oral por contacto con el virus en llagas (calenturas), saliva o superficies en o alrededor de la boca. Con menos frecuencia, el VHS-1 se puede transmitir al área genital a través de contacto oral-genital para causar el herpes genital. Se puede transmitir de superficies orales o de piel con apariencia normal; sin embargo, el mayor riesgo de transmisión se produce cuando hay llagas (calenturas) activas. La transmisión del VHS-1 también puede ocurrir a través de gotitas respiratorias.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la diseminación del herpesvirus son, por ejemplo, la dosis de exposición, la proximidad de los contactos y las condiciones ambientales.

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)

Se destaca que un producto similar, talimogén laherparepvec/IMLYGIC, fue autorizado en la UE el 16 de diciembre de 2015 (IMLYGIC®, número de autorización: EU/1/15/1064/001-002) como medicamento para el tratamiento del melanoma en adultos. En el informe de evaluación de la EMA se concluye que la probabilidad de exposición y la magnitud de las consecuencias durante la administración y después de ella en personas inmunocompetentes se consideran bajas.

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

JNJ-87704916 se replica preferentemente en células tumorales. Esta replicación selectiva de tumores del virus se debe a la respuesta celular antiviral del interferón tipo 1 (IFN). Así, dado que la respuesta celular antiviral por INF está reducida en células cancerosas en comparación con células sanas, las células cancerosas son más permisivas a la replicación del JNJ-87704916.

JNJ-87704916 también está diseñado para liberar 4 transgenes inmunomoduladores con el objetivo de mejorar la respuesta inmune antitumoral en comparación con el VHS-1 natural.

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

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

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

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

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Se diseñaron y fabricaron cuatro vectores efectores para albergar secuencias de ADN homólogas al virus que se recombinarían en el genoma viral. Estos 4 vectores contienen el gen de resistencia a la ampicilina (amp), un resto de la estrategia de clonación para crear vectores, y el gen no se introduce en los virus recombinantes.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: E. coli	
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 checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Ampicilina	
e) Fragmentos constituyentes del vector Los vectores contienen un promotor, un transgén y un elemento poli A, así como las señales de pausa localizadas entre las unidades transcripcionales.	
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
- vi) otros, (especifíquense) Co-transfección

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense): NA

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

JNJ-87704916 aloja casetes de expresión transgénica consistentes en múltiples cargas inmunes para activar potencialmente diferentes etapas del ciclo inmunológico del cáncer.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

Las cargas inmunes (humanas o virales) están flanqueadas por un promotor viral y otros elementos que dirigen la expresión de las cargas inmunes.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:

Activar potencialmente diferentes etapas del ciclo inmunológico del cáncer.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros (especifíquense): Integrado en el genoma de ADN bicatenario del ADN del herpesvirus. No hay integración del fragmento de inserción en el genoma de los pacientes tratados

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especificúense): bacteriófago. Consulte en C.6 (b) los organismos no humanos de los que procede el fragmento de inserción	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano
Consulte en C.6 (b) los organismos no humanos de los que procede el fragmento de inserción

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <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

En 2021, el Comité Alemán de Seguridad Biológica (ZKBS) ha asignado el grupo de riesgo 1 a un producto similar, el VO VHS-1 T-VEC (véase más arriba). Esta clasificación se basa en los datos obtenidos en los estudios clínicos y preclínicos, así como en los datos de estudios adicionales del VHS-1 deficiente en ICP34.5, lo que justifica que no se espera que los individuos inmunocompetentes estén expuestos a ningún riesgo. En resumen, la replicación vírica y la expresión de la carga inmunomestimuladora resultante son significativamente menores en las personas sanas que en los pacientes con tumores. Además, la neurovirulencia del T-VEC está intensamente atenuada. Por lo tanto, cuando el virus es manipulado por personal formado en el laboratorio, no se asume ningún riesgo.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Técnicas estándar de biología y microbiología moleculares

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Técnicas estándar de biología y microbiología moleculares

F. Información sobre la liberación

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

JNJ-87704916 se utilizará para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes reclutados en los estudios clínicos. No se esperan beneficios ambientales.

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:

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 Vall d'Hebron: Paseo de Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona
- Hospital Madrid Sanchinarro: Calle Oña, 10, 28050, Madrid

<ul style="list-style-type: none"> • Hospital Fundación Jimenez-Díaz: Av. de los Reyes Católicos, 2, 28040, Madrid
<p>b) Área del lugar (m²): No procede</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p> <p>No hay un tamaño específico para la liberación. El tratamiento se llevará a cabo en salas de exploración específicas. No intervienen lugares ambientales fuera de las salas de exploración.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>1. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>En el país notificado, JNJ-87704916 se administrará a un máximo de 12 pacientes. El volumen máximo administrado para todas las lesiones inyectadas será de 10 ml. La pauta posológica de JNJ-87704916 la establece el protocolo en un máximo de 8 dosis, y en un máximo de 8 dosis más tras la aceptación del promotor.</p> <p>Las medidas de gestión propuestas minimizarán las probabilidades de exposición del personal, de los contactos y del medio ambiente al producto modificado genéticamente.</p>
<p>2. Duración de la operación:</p> <p>En el caso de que el JNJ-87704916 sea liberado al medioambiente, se espera que disminuya rápidamente, tal y como se ha reportado para el VHS-1 natural. Por otra parte, el JNJ-87704916 está significativamente atenuado en comparación con el VHS-1 natural.</p>
<p>3. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p><u>Se aplican las siguientes medidas de gestión para evitar la exposición del personal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La administración del producto modificado genéticamente la llevarían a cabo profesionales médicos formados en instalaciones clínicas equipadas para el tratamiento con medicamentos modificados genéticamente. En este sentido, dichas instalaciones se adhieren a los requisitos legales (inter)nacionales y a las directrices relacionadas con el trabajo con OMG (p. ej.: Directiva UE 2009/41). - Se excluirá al personal sanitario inmunodeprimido de las actividades que supongan un riesgo de exposición (in)directa. - El personal utilizará equipos de protección individual (EPI) adecuados cuando

exista la posibilidad de contacto directo con el producto modificado genéticamente (véase el apartado 3). Los EPI recomendados se describen en la información sobre el producto.

- Todo el producto no utilizado y los residuos desechables que hayan estado en contacto con el producto durante la preparación y administración, así como los residuos de la recogida y procesamiento de muestras, se desecharían en contenedores de riesgo biológico apropiados y se eliminarían siguiendo los procedimientos institucionales para la eliminación de material de riesgo biológico.
- El material no desechable se desinfecta con los desinfectantes adecuados o se esteriliza en autoclave según las directrices locales (incluidas agujas, hisopos, etc.).
- Si se produce una exposición accidental, las personas expuestas deben lavar la zona afectada con agua y jabón o con un desinfectante. Si aparecen signos o síntomas de infección herpética, la persona expuesta debe ponerse en contacto con su profesional sanitario para recibir el tratamiento adecuado.

Se han puesto en práctica las siguientes medidas de gestión para evitar la exposición involuntaria de los pacientes del ensayo, la exposición de los contactos de los pacientes del ensayo (personas que convivan y animales de compañía) o del medio ambiente:

- Los pacientes del ensayo recibirán instrucciones minuciosas del centro clínico sobre el riesgo de transmisión, cómo mitigar dicho riesgo y qué medidas tomar en caso de exposición accidental.
- Los contactos íntimos (personas que convivan con el paciente, cuidadores, parejas sexuales o personas que duerman en la misma cama), las mujeres embarazadas y los recién nacidos deben evitar el contacto directo con lesiones inyectadas, apósitos o líquidos corporales de los pacientes tratados.
- En el centro clínico, todo el material desechable que haya estado en contacto con el producto (por ejemplo, vendajes o pañuelos) han de depositarse en un contenedor de riesgo biológico.
- Se aconseja a los pacientes que introduzcan los apósitos usados y el material de limpieza en una bolsa de plástico cerrada, ya que pueden estar contaminados, y que tiren la bolsa a la basura doméstica.
- Si se produce una exposición accidental, las personas expuestas deben lavar la zona afectada con agua y jabón o con un desinfectante. Si aparecen signos o síntomas de infección herpética, la persona expuesta debe ponerse en contacto con su profesional sanitario para recibir el tratamiento adecuado.

Se han puesto en práctica las siguientes medidas de gestión para evitar la liberación involuntaria del producto modificado genéticamente:

- El medicamento se transportaría a las instalaciones centrales de almacenamiento y, posteriormente, a los centros clínicos según los requisitos legales (inter)nacionales y las directrices para el transporte de productos modificados genéticamente (por ejemplo, IATA UN 3245).
- El medicamento se transportaría a centros clínicos registrados y autorizados

para almacenar y manipular los productos modificados genéticamente.

- En los centros clínicos, el medicamento se almacenará en la farmacia o en otros lugares seguros adecuados y a una temperatura controlada. Se recomienda un envase doble (es decir, un envase principal para el vial y un envase externo secundario) con material absorbente entre el envase interno y externo. Dichos envases deben ser resistentes y que puedan cerrarse para evitar derrames accidentales.
- Cualquier vertido que se produzca en un centro clínico se desinfectará y limpiará según los procedimientos clínicos estándar empleando un desinfectante adecuado, como se ha descrito anteriormente.

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

No procede

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 existen datos de liberaciones anteriores disponibles para este OMG en concreto. Se destaca que un producto muy similar, talimogén laherparepvec/IMLYGIC, fue autorizado en la UE el 16 de diciembre de 2015 (IMLYGIC®, número de autorización: EU/1/15/1064/001-002) como medicamento para el tratamiento del melanoma en adultos. En el informe de evaluación de la EMA se concluye que la probabilidad de exposición y la magnitud de las consecuencias durante la administración y después de ella en personas inmunocompetentes se consideran bajas.

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: Homo 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)

JNJ-87704916 es un virus oncolítico (VO) recombinante de última generación basado el virus del herpes simple 1 (VHS-1) para el tratamiento del cáncer. El diseño de JNJ-87704916 es un avance basado en el VO VHS-1 desarrollado anteriormente, talimogén laherparepvec (T-VEC, IMLYGIC®, Amgen Inc.). Aunque comparte con las propiedades diseñadas de neuroatenuación y replicación preferente en células cancerosas con el talimogene laherparepvec, JNJ-87704916 se ha modificado para 1) reducir las respuestas antivirales innatas y adaptativas del anfitrión que apagan la replicación viral para permitir una mayor lisis de las células cancerosas diana y 2) para potenciar todas las fases de la respuesta inmune a las células cancerosas a través de la expresión de cargas útiles estimuladoras.

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

No se esperan

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

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

Especifíquese:

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

No hay ninguno previsto (los virus con envoltura, como el VHS-1, son sensibles a la inactivación y solo sobreviven durante breves periodos de tiempo fuera del anfitrión).

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 No procede

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a. Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

Existe un riesgo teórico de recombinación homóloga con el VHS-1 natural o el VHS-2 natural. El virus recombinante es similar al virus natural o tiene el transgén insertado en el genoma natural. Estos últimos recombinantes serán propensos a la selección negativa debido al gran tamaño del genoma en comparación con el VHS-1 natural.

El VHS-1 no parece propenso a la recombinación no homóloga, como demuestran los datos experimentales. Además, la posibilidad de recombinación entre el OMG y virus distintos del VHS es aún menos probable debido a las diferencias funcionales entre tales virus, como las estrategias de replicación vírica y los lugares de replicación.

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

c. Consecuencias probables de la transferencia de genes: Véase (a)

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)

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Técnicas estándar de biología y microbiología moleculares

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede

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

No procede (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

Como medidas de desinfección tras la administración del producto o en caso de vertido accidental se utilizarán desinfectantes validados adecuados (p. ej., etanol al 70 %), apropiados para virus con envoltura y siguiendo los procedimientos y la legislación locales. Debe respetarse el tiempo de contacto para permitir una inactivación adecuada.

Los pacientes deben mantener los lugares de inyección cubiertos con apósitos oclusivos y evitar tocarlos o rascarlos, ya que esto podría dar lugar a una transferencia inadvertida de JNJ-87704916 a otras zonas del cuerpo o a sus contactos cercanos. Las lesiones inyectadas deben mantenerse cubiertas con un apósito oclusivo durante al menos 1 semana después de la inyección o más tiempo si se produce supuración o exudación.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los residuos desechables que hayan estado en contacto con el producto durante la preparación y la administración, así como los residuos del muestreo y del procesamiento de muestras, se tratarán de acuerdo con las leyes o políticas locales de cada centro participante en el estudio. Así mismo dichos materiales deberán

eliminarse como residuos con riesgo biológico, de acuerdo con la legislación.

El material no desechable se desinfecta con los desinfectantes adecuados o se esteriliza en autoclave según las directrices locales.

Se aconseja a los pacientes que introduzcan los apósitos usados y el material de limpieza en una bolsa de plástico cerrada, ya que pueden estar contaminados, y que tiren la bolsa a la basura doméstica.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo de residuo es similar al que se espera durante otras intervenciones médicas (por ejemplo, jeringuillas, agujas, tejidos, vendas) y se clasifica como residuo médico peligroso. Se prevé que la cantidad total estimada de desechos sea mínima.

3. (b) Tratamiento de residuos

Véase (I.2)

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

JNJ-87704916 está diseñado para usarse en ensayos clínicos controlados en instalaciones médicas competentes y bajo condiciones y procedimientos de manipulación controlados.

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, limpiando todo el líquido restante con un material absorbente y desechándolo en contenedores a prueba de filtraciones para su eliminación como residuos con riesgo biológico, de acuerdo con la legislación.

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

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

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 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.