

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:	<i>España</i>
b) Número de la notificación:	<i>B/ES/13/04</i>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	<i>04/10/2012</i>
d) Título del proyecto:	<i>El proyecto, el ensayo clínico se titula: "Ensayo clínico fase I multicéntrico, abierto, con escalado de dosis del adenovirus oncolítico VCN-01 por inyección endovenosa solo y en combinación con gemcitabina por vía endovenosa en pacientes con tumores sólidos avanzados"</i>
e) Período propuesto para la liberación:	<i>Inclusión del primer paciente: Abril 2013. Última visita del último paciente: Diciembre 2014 04/10/2012</i>

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	<i>VCN Biosciences S.L. BioIncubadora I. Biopol'H BioPol'H Av Gran Via de l'Hospitalet 199-203 08908 - L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona, SPAIN)</i>
-------------------------------------	---

3. Definición de la OMG

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

b) Identidad del OMG (género y especie)
Familia: Adenoviridae
Género: Mastadenovirus
Especie: Adenovirus humano tipo 5 (HAd5)
El OMG (VCN-01) es un adenovirus oncolítico, competente de replicación y selectivo de células tumorales. VCN-01 expresa de forma selectiva un enzima degradador de la matriz extracelular tumoral (hialuronidasa) y su genoma contiene cuatro modificaciones genéticas adicionales respecto a la cepa salvaje HAd5.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:
En general, los virus de doble cadena de ADN, como los adenovirus, suelen ser muy estables. Datos epidemiológicos demuestran que la circulación del HAd5 durante más de 40 años en la población no ha producido cambios en su estructura genómica, como tampoco los ha producido su pasaje en el laboratorio durante 39 años o el co-cultivo forzado con otros serotipos.
Los adenovirus genéticamente modificados son generalmente estables genéticamente siempre y cuando el tamaño de su genoma no exceda el 105% del tamaño del genoma del adenovirus salvaje. Genomas más grandes hacen que el virus crezca más lentamente, y sufra reordenaciones espontáneas que resultan en la pérdida de secuencias de ADN no esenciales, normalmente los insertos. En pacientes inmunodeprimidos, se ha descrito la recombinación entre adenovirus de los subgrupos B1 y E (este mecanismo parece jugar un papel importante en la evolución de nuevas cepas con distintas propiedades inmunogénicas para estos serotipos), pero nunca se han podido aislar hasta la fecha adenovirus recombinantes del subgrupo C como HAd5.

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: <i>ES</i>	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: <i>España</i> - Número de la notificación: <i>B/ES/13/05</i>	

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 los siguientes motivos, la probabilidad de que VCN-01 se vuelva persistente e invasor en hábitat natural es baja:

- VCN-01 está diseñado para ser selectivo de replicación y por lo tanto se espera que*

se propague únicamente en células cancerosas humanas.

- *La probabilidad de transmisión horizontal de los adenovirus humanos salvajes y recombinantes a otras especies del hábitat es muy baja dada la especie especificidad de este tipo de virus.*
- *La estabilidad genética de VCN-01 se ha confirmado y no se espera que éste revierta al virus salvaje, ni que cambie sus interacciones con el medio.*
- *La probabilidad de movilización de VCN-01 por coinfección con la cepa salvaje es muy improbable porque a pesar que las infecciones adenovirales son endémicas, la incapacidad de amplificación de VCN-01 en tejidos no tumorales minimiza sustancialmente el riesgo de coinfección. Sin embargo, en caso de producirse ésta, y por tanto un evento de transcomplementación entre virus, el resultado sería una infección idéntica a la infección del virus parental HAd5, ya que VCN-01 no presenta una patogenicidad incrementada respecto el virus HAd5. Adicionalmente la mayor parte de la población es seropositiva para anticuerpos anti-adenovirus neutralizantes. La infección adenoviral es básicamente asintomática, auto-limitante y restringida a determinados tejidos permisivos.*
- *VCN-01 y en general todos los adenovirus son virus no integrativos, por lo que la posibilidad de integración de ADN viral en el genoma del huésped es despreciable. No se han descrito nunca efectos adversos asociados a dicha presencia de genomas a largo plazo.*
- *Dada la poca probabilidad de infectar sujetos no tratados intencionalmente, y la nula replicación de VCN-01 en células de sujetos no afectados de cáncer, se considera despreciable la posibilidad que haya diseminación de VCN-01 al medio a partir de terceras partes.*
- *Se tomarán las medidas necesarias para evitar la diseminación del OMG fuera del lugar de la liberación.*

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

Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

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>Adenoviriae</i>
ii) Género: <i>Mastadenovirus</i>
iii) Especie: <i>Adenovirus humano salvaje del serotipo 5 (HAd5)</i>
iv) Subespecie: <i>Adenovirus de tipo C</i>
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: <i>HAd5</i>

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:	
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: <i>Aproximadamente el 70% de la población humana es seropositiva para el adenovirus tipo 5 (HAd5).</i>	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input 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 radicales 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):	
<i>HAd5 no se encuentra en ecosistemas naturales ya que necesita células humanas para activarse. La especificidad del HAd5 hace que únicamente sea capaz de replicar en células de humanos. También se ha descrito que las ratas algodoneras (Sigmodon hispidus), los cerdos (Sus scrofa), los chimpancés (Pan troglodytes) y también algunos tipos de hámster (Mesocricetus auratus) son semi-permisivos para la replicación del adenovirus humano, pero hasta la fecha no se ha detectado presencia de adenovirus de forma natural en estas especies</i>	

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

5.a) Técnicas de detección

La detección de partículas físicas se efectúa por la técnica de RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) directa a partir del ADN obtenido del tejido/órgano a testar, y usando oligonucleótidos que amplifican una región no codificante del genoma del virus. La detección de partículas infectivas se realiza a partir de ensayos funcionales tipo "plaque assay" (de capacidad de generación de calvas en monocapas de células humanas in vitro).

5.b) Técnicas de identificación

La identificación específica de un adenovirus concreto se consigue analizando la presencia ADN genómico viral por técnicas de amplificación por PCR con oligonucleótidos de secuencia definida complementaria y también por análisis de restricción del ADN purificado

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <i>En cuanto a la clasificación del riesgo, el HAd5 está clasificado como agente biológico con un nivel de bioseguridad de tipo 2.</i> <i>Un agente biológico del grupo 2 se describe como aquél que puede causar una enfermedad en el hombre y puede suponer un peligro para los trabajadores, siendo poco probable que se propague a la colectividad y existiendo generalmente profilaxis o tratamiento eficaz.</i>	

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

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

b) 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 HAd5 salvaje es un virus humano con un nivel de biopeligrosidad de grupo 2. Las infecciones por HAd5 son mayoritariamente asintomáticas pero pueden causar enfermedades del sistema respiratorio, ocular y gastrointestinal, especialmente en niños. El periodo de incubación de la enfermedad es de 1 a 10 días. La mayoría de la población es seropositiva para adenovirus, y entre ellos los adenovirus del grupo C son los más ampliamente extendidos lo que provoca que cualquier infección adenoviral sea fácilmente neutralizada.

A diferencia de los retrovirus y los lentivirus, los adenovirus son virus no integrativos. Se ha descrito la persistencia a largo plazo de genomas adenovirales en ciertos tejidos linfoides pero se cree que esta persistencia es episomal y no debida a eventos de integración de muy baja frecuencia. Independientemente del mecanismo no se han descrito nunca efectos adversos asociados a dicha presencia de genomas a largo plazo. A pesar de los esfuerzos de diversos grupos de investigación, no ha sido posible crear ratones transgénicos por medio de la inyección directa de adenovirus en los testículos.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No procede.

El HAd5 no se encuentra en ecosistemas naturales. Sólo se encuentra en células humanas.

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

No procede.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

No procede.

d) Factores que afectan a la reproducción:

No procede.

9. Capacidad de supervivencia

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

(i) endosporas

(ii) quistes

(iii) esclerocios

(iv) esporas asexuales(hongos)

(v) esporas sexuales (hongos)

(vi) huevos

(vii) pupas

(viii) larvas

(ix) otras (especifíquense)

No procede.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los adenovirus pierden rápidamente su bioactividad a temperatura ambiente. Los adenovirus son sensibles a agentes químicos y físicos. El HAd5 es susceptible a hipoclorito sódico 1%, glutaraldehído 2% y dodecilsulfato sódico (SDS) 0,25% y también es sensible al calor (>56°C). La inactivación de HAd5 se consigue en autoclave a 121 °C durante 15 min, con una eliminación 100% eficaz. Se permite el empleo de temperaturas más elevadas, o de una mayor duración del proceso de autoclavado. También los desinfectantes de grado hospitalario son eficaces frente a HAd5.

10.a) Vías de diseminación

El adenovirus humano de tipo salvaje entra en su huésped vía el tracto respiratorio o los ojos, mediante aerosoles generados por los individuos afectados (por estornudos o expectoraciones). La transmisión de adenovirus también puede producirse por contacto con la saliva, o por la vía oral-fecal. De acuerdo con la Agencia de Salud Pública de Canadá, el límite inferior para la infección por inhalación es de 150 unidades formadoras de calvas. Las infecciones adenovirales son normalmente autolimitantes. Los estudios con vacunas vivas basadas en adenovirus han demostrado que después de la administración entérica, se produce transmisión, presumiblemente por la vía oral-fecal, pero dicha transmisión requiere un contacto físico íntimo. La infección por contacto casual después de la administración entérica es altamente improbable, incluso con la forma salvaje/nativa del adenovirus. También se ha visto que dicha transmisión horizontal sólo se produce entre humanos, y no afecta a ninguna otra especie, a excepción hecha del chimpancé.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Véase apartado anterior.

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 procede.

C. Información sobre la modificación genética

Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

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

VCN-01 es un adenovirus oncolítico derivado de HAd5 diseñado para el tratamiento de tumores desmóticos. Su genoma contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales, lo que resulta en una potente capacidad de eliminación de tumores humanos. Las cuatro modificaciones genéticas respecto a la cepa salvaje HAd5 son: 1) la inserción de un promotor tumor-específico que inhibe la expresión de proteínas virales en células normales, 2) la mutación en $\Delta 24$ del gen E1A que impide que el virus replique en células normales, 3) la sustitución del dominio KKTK de la proteína de la fibra del adenovirus por RGDK, que reduce la llegada de virus al hígado y le confiere de más biodisponibilidad para llegar al tumor, 4) inclusión de una unidad de transcripción del gen de la hialuronidasa, enzima degradadora de matriz que hace aumentar la diseminación intratumoral del efecto oncolítico y favorece la permeabilidad de la quimioterapia dentro del tumor.

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: <i>Para generar el virus de replicación selectiva VCN-01, se partió del plásmido pICOVIR-17KKT</i>	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: <i>El vector fue clonado en plásmidos bacterianos que también incluían elementos genéticos que permiten su replicación en levaduras.</i>	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector <i>El plásmido pICOVIR-17KKT contiene el genoma completo de VCN-01 flanqueado por secuencias que permiten la amplificación y selección del mismo en células bacterianas y de levadura. Consecuentemente incluye fragmentos del HAd5 y las cuatro modificaciones genéticas identitarias de VCN-01 (promotor sintético E1A, mutación Δ24, péptido RGDK y unidad de transcripción del gen de la hialuronidasa).</i>	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	
<i>La transfección de una versión digerida del vector pICOVIR-17KKT en células A549 de adenocarcinoma de pulmón humano da lugar a una copia completa del genoma adenoviral de VCN-01.</i>	

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:
El HAd5 nativo ha sido modificado insertando 4 modificaciones independientes:

<i>Composición fragmento de inserción</i>	<i>Fuente</i>	<i>Función prevista</i>
<i>Promotor tumor-específico compuesto por 4 cajas de unión al factor de transcripción E2F-1 y una caja de unión a Sp-1</i>	<i>Sintético</i>	<i>Controla la expresión de la proteína viral E1A de forma que inhibe la expresión de proteínas virales en células normales y la hace posible en células tumorales (que tienen niveles altos de E2F-1 activo)</i>
<i>Mutación Δ24 (supresión de 24 pares de bases en el gen E1A)</i>	<i>No aplica</i>	<i>Impide que la proteína adenoviral E1A se una a pRb y libere el factor de transcripción E2F del complejo pRb-E2F, impidiendo así que el virus replique en células normales</i>
<i>Mutación de dominio ⁹⁰KKTK⁹³ de la proteína de la fibra del adenovirus por ⁹⁰RGDK⁹³</i>	<i>Sintético</i>	<i>Estos aminoácidos están involucrados en la interacción del adenovirus con los heparan-sulfatos de la membrana celular. La mutación ⁹⁰RGDK⁹³ reduce la infección a hígado provocando además un incremento en la infección a células tumorales</i>
<i>inclusión de una unidad de expresión para el gen de la hialuronidasa de esperma humana (PH20 cDNA)</i>	<i>Sintético (promotor y señales reguladoras) y humano (cDNA)</i>	<i>Expresa una enzima degradadora de matriz que hace aumentar la diseminación intratumoral del efecto oncolítico y favorece la permeabilidad de la quimioterapia dentro del tumor</i>

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

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

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense: *Integrados en el genoma del HAd5*

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)

Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

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"/> <i>Homo sapiens para PH20</i>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense) : <i>sintético</i>	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Primates</i>
ii) Familia (plantas): <i>Hominidae</i>
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa: <i>No procede</i>
vii) Cultivar/línea de reproducción: <i>No procede</i>
viii) Patovar: <i>No procede</i>
ix) Nombre vulgar: <i>Especie humana</i>

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese: <i>Mientras HAd5 es capaz de replicarse en todas las células epiteliales humanas, VCN-01 ha sido diseñado para que sólo sea capaz de replicarse en células humanas tumorales.</i>
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese: <i>Es defectivo en células normales humanas y por tanto solo afecta a células tumorales humanas. No genera la patogenicidad de vías respiratorias típica del HAd5.</i>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El método de elección para determinar la estabilidad genética de un OMG es un ensayo de bioamplificación en células no permisivas. De esta manera se comprobó la estabilidad genética del genoma de VCN-01 en condiciones de alta presión selectiva.

Adicionalmente, a lo largo del proceso de producción se comprueba la secuencia del DNA viral correspondiente a las cuatro modificaciones genéticas de VCN-01 en distintos pasos del proceso (material vírico de partida, Master Viral Seed Stock, Purification and Harvest, Purified Harvest y producto terminado). Además, la estabilidad genética es propiamente un parámetro que se evalúa como parte de las especificaciones a nivel de Purified Harvest, tal y como recomienda la Farmacopea Europea.

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		
<i>El conjunto de alteraciones genéticas que contiene VCN-01 reduce de forma substancial su patogenicidad en comparación con HAd5. De hecho, VCN-01 únicamente replica y elimina las células constituyentes de los tumores humanos y deja intactas los tejidos sanos del organismo humano. Con ello también se reduce la capacidad de colonización (restringiéndose a tumores) y elimina sus propiedades alérgicas.</i>		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

El ADN del OMG puede ser detectado en el medio ambiente utilizando métodos de RT-PCR cuantitativa.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Secuenciación de ADN. La identidad de VCN-01 se analiza a nivel de ADN genómico viral por PCR y análisis de restricción del ADN viral purificado con un conjunto de enzimas de restricción definidos .

F. Información sobre la liberación

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

La liberación consistirá en la administración del OMG en una habitación individual de un hospital, mediante infusión endovenosa a los pacientes, como parte del protocolo de un ensayo clínico nacional y multicéntrico.

El estudio clínico para el que se requiere la presente solicitud es un estudio de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados y metastásicos en los que se administrará VCN-01 por vía endovenosa. Solo aquellos pacientes que sean randomizados con cáncer de páncreas en primera línea serán tratados concomitantemente con gemcitabina por vía endovenosa (que actualmente es la medicación quimioterápica que se administra como

*tratamiento paliativo para esta población de pacientes).
La liberación se realizará por personal médico y farmacéutico específico y con la formación necesaria. Se vigilará estrictamente el potencial de diseminación del virus desde los fluidos biológicos de los pacientes. Se han redactado unas instrucciones detalladas sobre cómo prevenir la contaminación por el virus y se harán llegar a todo el personal involucrado en la manipulación del producto, a los pacientes y a sus familiares.
No hay beneficio esperado al medio ambiente.*

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<i>En caso afirmativo, especifíquese: La liberación propuesta de VCN-01 se hará de forma controlada en espacios específicamente delimitados de los centros hospitalarios participantes en un ensayo clínico donde se administrará por infusión endovenosa.</i>	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): <ul style="list-style-type: none"><i>Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC) – Hospital Universitario Madrid Sancharro. C/Oña nº10, 28959 Madrid</i><i>Servicio de Oncología Médica del Institut Català d’Oncologia (ICO) – Hospital Duran i Reynals. Gran Via 199-203. 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona</i>
b) Área del lugar (m ²): (i) lugar real de la liberación (m ²): <i>véase siguiente apartado.</i> (ii) área de liberación más amplia (m ²): <i>En el contexto de esta solicitud, se considera “liberación” el momento de manipulación y administración de VCN-01. Por lo tanto, el área de liberación se refiere, por un lado, a la cabina de bioseguridad de la farmacia del hospital y, por otro lado, la habitación del hospital donde se administre la preparación de VCN-01. Todas las zonas en que se manipule y administre VCN-01 serán de acceso controlado y se limitará al personal autorizado del hospital que haya recibido formación sobre las medidas de control de la infección. La farmacia y el laboratorio del centro deben estar equipados con una cabina de seguridad biológica vertical de acuerdo con las normas de manipulación de agentes biológicos del grupo 2.</i>
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <i>No procede</i>
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <i>No procede</i>

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <i>En el presente estudio fase I se propone utilizar cuatro niveles de escalado de dosis (1xE11 vp, 1xE12 vp, 3.3xE12 vp y 1xE13 vp). Cada paciente recibirá una única infusión del OMG por vía endovenosa a la dosis que le corresponda.</i>

Se estima que serán necesarios aproximadamente entre 20 y 24 pacientes, en una pauta de escalado de dosis. La cantidad total administrada de VCN-01 a lo largo de todo el ensayo a los pacientes será 1.7×10^{14} vp.

b) Duración de la operación:

El total de tratamiento se calcula en 28 días. Cada paciente recibe una única administración de VCN-01 por infusión endovenosa a la dosis que le corresponda. La duración de la intervención se estima alrededor de unos 30 - 45 minutos.

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

El OMG se liberará exclusivamente para uso clínico, suministrado en viales cerrados y debidamente etiquetados. La liberación se realizará por personal médico y farmacéutico específico y con la formación necesaria.

a) El producto debe prepararse en la farmacia del hospital en condiciones asépticas, dentro una cabina de seguridad biológica de clase 2, que será descontaminada antes y después de la manipulación con una solución basada en un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar).

Todos los residuos que se generen en la manipulación, así como los restos de viales, agujas, guantes, etc. serán colocados dentro de un contenedor de residuos tipo III (biosanitarios incluyendo punzantes).

El traslado de la preparación se realizará en un envase hermético cerrado, siguiendo los procedimientos habituales del hospital recomendados para la manipulación de vacunas con virus vivos.

b) La administración de VCN-01 será responsabilidad del personal médico, y se hará de conformidad con el protocolo clínico y en cumplimiento de la Buena Práctica Clínica, en una habitación individualizada del hospital. El personal involucrado deberá ponerse bata desechable, guantes, gafas de seguridad, mascarilla protectora tipo FFP3 y polainas. Antes de empezar el tratamiento con VCN-01, se colocarán en la puerta de la sala un letrero visible advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y dentro de la habitación los contenedores de residuos de tipo III (que son los considerados residuos biosanitarios especiales). En la medida de lo posible se intentará usar en material desechable (sábanas o ropas) para estar en contacto con el paciente.

Para evitar la diseminación de OMG fuera del lugar de administración, los restos del tratamiento, así como cualquier material que haya estado en contacto directo con VCN-01, deberán ser colocados dentro del contenedor para residuos sanitarios del grupo III.

Todo el equipo y las superficies de trabajo deberán ser limpiados y desinfectados con un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar).

c) Una vez se haya concluido con la administración de VCN-01, el paciente permanecerá ingresado en la misma habitación individual, donde será monitorizado durante 24 horas antes de darle el alta médica. La gestión de la habitación donde ingrese el paciente estará bajo la supervisión del personal de enfermería de la planta y de las enfermeras de la Unidad de Investigación Clínica. Se mantendrá el letrero visible en la entrada advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y cuya puerta permanecerá siempre cerrada. Las visitas quedarán restringidas al acompañante del paciente. Los procedimientos a seguir por el personal y los visitantes que entren en contacto con pacientes tratados con VCN-01 quedan registrados en un protocolo, y en cualquier caso deberán llevar bata desechable, guantes, gafas de seguridad y mascarillas cuando accedan a la habitación del paciente.

De acuerdo con el protocolo clínico, se tomarán muestras del paciente para posterior análisis, que serán manejadas por las enfermeras del estudio asegurando su adecuado

transporte al laboratorio apropiado: todos los especímenes del paciente deberán ser introducidos en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo. Las muestras que deban ser transportadas a un laboratorio externo, también deberán ir en un contenedor rígido cerrado. Antes de su salida, el laboratorio receptor deberá ser informado de la llegada de las muestras.

- d) *Una vez el paciente es dado de alta después del tratamiento, se limpiará la habitación normalmente con un desinfectante (lejía, jabón o similar). Se informará también a los pacientes y familiares de los procedimientos a seguir en referencia a la minimización de la diseminación del OMG.*

En caso de vertido o inoculación accidental del OMG, se llevarán a cabo un conjunto de medidas pre-establecidas contenidas en un protocolo. (Véase la sección V. apartado D.1 para más información).

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

Clima mediterráneo y condiciones climáticas controladas dentro del hospital.

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 dispone de estos datos.

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

1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): *Primates*

ii) Familia (plantas): *Hominidae*

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *Homo sapiens*

v) Subespecies: *Homo sapiens sapiens*

vi) Cepa: *No procede*

vii) Cultivar/Línea de reproducción: *No procede*

viii) Patovar: *No procede*

ix) Nombre vulgar: *Especie humana (con tumores)*

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

El uso de VCN-01 en el marco de un ensayo clínico fase I para el tratamiento de tumores sólidos avanzados y metastásicos pretende provocar la eliminación de la masa tumoral de los pacientes. Una vez VCN-01 infecta una célula tumoral, el virus reconoce si la célula expresa niveles altos del factor de transcripción E2F-1 (característico de este tipo de células) y en caso que así sea, el virus activa su maquinaria replicativa. Con ello acabará eliminando la célula tumoral infectada y generará aprox. 10.000 copias de sí mismo que infectarán las células circundantes, donde nuevamente reconocerán si éstas son tumorales

o normales. Adicionalmente la expresión de hialuronidasa por parte de VCN-01 favorecerá la diseminación de la progenie viral, y, en caso de administrarse el virus de forma concomitante con quimioterapia, mejoraría también la difusión intratumoral de la gemcitabina. Globalmente, el mecanismo terapéutico de VCN-01 se explica como la combinación del efecto lítico del virus, su capacidad de modificación de la matriz extracelular y la consiguiente quimiosensibilización.

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

VCN-01, como el resto de adenovirus humanos es incapaz de replicar fuera de un huésped humano. Pese a que esto no excluye la posibilidad de infección a huéspedes no humanos, al no ser VCN-01 capaz de replicar su genoma en el huésped no humano, el virus se elimina rápidamente por parte del sistema inmune del organismo receptor. Además, los adenovirus humanos nativos no se ha visto que sean capaces de interactuar funcionalmente con células distintas de las humanas. Consecuentemente no se esperan interacciones más allá de las intencionales.

Además, de acuerdo con la liberación propuesta del OMG, en la habitación individualizada de un hospital, es muy improbable que entre en contacto con otras especies animales.

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: Es defectivo en células humanas normales y de otras especies, y solo puede replicar células tumorales humanas.

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

El OMG quedará confinado al centro hospitalario (farmacia, habitación individual, laboratorio de análisis clínico, autoclave e incineración). No está previsto que VCN-01 interactúe con organismos distintos del objetivo, porque tiene una selección de huéspedes muy limitada y por la forma propuesta para la liberación. Debido al hecho que el hombre es el huésped exclusivo de HAd5, y que las modificaciones genéticas introducidas en VCN-01 no modifican la especie-especificidad del virus, la probabilidad de transmisión productiva de VCN-01 a animales es prácticamente nula. Y, en el caso improbable de que se produzca la administración involuntaria a organismos distintos del objetivo, la propia selectividad del virus impediría su diseminación entre células no tumorales.

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 procede*
La probabilidad de transmisión productiva de VCN-01 a otras especies es prácticamente nula.

ii) Familia (plantas): *No procede*

iii) Género: *No procede*

iv) Especie: *No procede*

v) Subespecie: *No procede*

vi) Cepa: *No procede*

vii) Cultivar/línea de reproducción: *No procede*

viii) Patovar: *No procede*

ix) Nombre vulgar: *No procede*

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación

La probabilidad de transmisión horizontal del OMG a otras especies es muy baja.

b) De otros organismos al OMG: *No procede*

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: *No procede*

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 se dispone de datos.

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

La técnica más efectiva, fácil y sensible para el rastreo de la potencial diseminación al medio por vía excreción de VCN-01 por parte de los pacientes (shedding) de VCN-01 al medio es la RT-PCR con oligonucleótidos y sondas específicas para el genoma de VCN-01. Esta técnica permite evaluar los niveles de genomas del virus a partir de distintos tipos de muestra (muestras biológicas: suero, heces, exudados; como también no biológicas: aguas residuales, etc.), que es una medida que permite evaluar tanto su presencia (medida puntual) como su capacidad de replicación (medidas consecutivas).

Paralelamente, el seguimiento de los efectos directos e indirectos del OMG en los pacientes se hará de acuerdo al protocolo clínico mediante las evaluaciones clínicas habituales: exploraciones físicas, ECG, constantes vitales, notificación de acontecimientos adversos, histología y valoraciones del laboratorio clínico durante todo el estudio clínico para todos los pacientes.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Dada la poca probabilidad de infectar sujetos no tratados intencionalmente, y la nula replicación de VCN-01 en células de sujetos no afectados de cáncer, se considera irrelevante la posibilidad que VCN-01 tenga repercusiones en el ecosistema circundante.

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

No procede, puesto que en condiciones naturales no es posible la transferencia estable de material a otros organismos distintos del hombre. Además, no está previsto que VCN-01 interactúe con organismos distintos de los que constituyen su objetivo, debido a la muy limitada liberación al medio en las condiciones propuestas, la transitoriedad de la presencia del genoma en células no humanas en caso de producirse (debido a la especie especificidad de los adenovirus humanos) y la selectividad de replicación por células tumorales de VCN-01.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

El OMG se administrará a los pacientes por infusión endovenosa en una habitación individual de un hospital. El seguimiento después de la administración de VCN-01 se hará en la misma habitación del centro hospitalario correspondiente, hasta que el paciente es dado de alta.

5. Duración del seguimiento

La duración del seguimiento se alargará hasta un mínimo de 3 semanas post-administración de VCN-01 y hasta final del tratamiento (28 días), con un seguimiento post-tratamiento propuesto de hasta 6 meses.

6. Frecuencia del seguimiento

De acuerdo con el protocolo clínico, se tomarán muestras del paciente para posterior análisis, que serán manejadas por las enfermeras del estudio asegurando su adecuado transporte al laboratorio apropiado: todos los especímenes del paciente deberán ser introducidos en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo. Las muestras que deban ser transportadas a un laboratorio externo, también deberán ir en un contenedor rígido cerrado. Antes de su salida, el laboratorio receptor deberá ser informado de la llegada de las muestras.

La frecuencia del seguimiento del tratamiento será el siguiente:

- La excreción de genomas de VCN-01 se evaluará en suero, esputo, heces y orina a días 1, 2, 7, 14, 21 y 28 (final de tratamiento).*
- La presencia de anticuerpos neutralizantes (anti-adenovirus) se evaluará a días 0, 14 y 28 (final de tratamiento), así como en las visitas mensuales de seguimiento hasta 6 meses después del final de tratamiento.*

Todos controles de los niveles de virus en sangre y los demás fluidos biológicos del paciente se efectuarán mediante la técnica de RT-PCR para la presencia de adenovirus en el laboratorio encargado para el análisis de las muestras.

I. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

En el contexto de esta solicitud, se considera “liberación del OMG” el momento de manipulación de VCN-01 dentro de la cabina de bioseguridad y la administración de la preparación al paciente. En las áreas donde el producto es manipulado, almacenado y transportado, debe haber siempre un desinfectante disponible (lejía, jabón o similar).

En los lugares donde se prepare el producto para la inyección y se administre se descontaminarán, antes y después de la manipulación, con una solución basada en un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar), quedando todo el equipo y las superficies de trabajo limpias y desinfectadas.

Los restos del tratamiento, así como el material que ha estado en contacto directo con VCN-01 (agujas, gasas, guantes, viales vacíos o con restos de solución viral, etc.), deben ser considerados residuos sanitarios del grupo III. Los contenedores de tipo III se colocarán dentro de la habitación individual antes de empezar el tratamiento.

Las ropas o sábanas utilizadas serán preferentemente de tipo desechable y una vez terminada la administración deben depositarse en un contenedor de bioseguridad o de tipo III. Si no son desechables debe seguirse el protocolo vigente en cuanto al manejo de productos biocontaminantes.

Una vez acabada la intervención, el paciente permanecerá ingresado en la habitación

individual, donde será monitorizado durante 24 horas antes de darle el alta médica. De acuerdo con el protocolo clínico, se tomarán muestras del paciente para posterior análisis, que serán manejadas por las enfermeras del estudio asegurando su adecuado transporte al laboratorio apropiado: todos los especímenes del paciente deberán ser introducidos en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo. Las muestras que deban ser transportadas a un laboratorio externo, también deberán ir en un contenedor rígido cerrado. Antes de su salida, el laboratorio receptor deberá ser informado de la llegada de las muestras.

Al término del ingreso del paciente en el hospital, se limpiará la habitación normalmente con un desinfectante (lejía, jabón o similar).

En caso de derrame o liberación accidental, se procederá de acuerdo al procedimiento descrito en el apartado J.1.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Para el tratamiento del OMG después de la liberación, véase el apartado I.3.b. Tratamiento de residuos.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo de residuos que se generarán durante el ensayo serán:

- Material proveniente de la preparación de la solución de VCN-01 a inyectar en los pacientes: viales vacíos y usados, así como el material utilizado para la administración del producto y el material de protección del personal hospitalario. Los residuos generados en este proceso se manipularán como residuos sanitarios de clase III y se eliminarán en contenedores específicos cuya gestión se subcontratará a una empresa acreditada.*
- Residuos del paciente: El material utilizado para la recolección de muestras de sangre y fluidos corporales del paciente después de la administración del producto.*

3(b) Tratamiento de residuos

Los restos del tratamiento, así como los residuos que han estado en contacto con el OMG deben ser considerados residuos sanitarios del grupo III y serán desechados siguiendo la práctica clínica habitual de materiales biopeligrosos incluyendo cortantes. Los contenedores de tipo III colocarán dentro de la habitación antes de empezar el tratamiento, y serán debidamente rotulados y gestionados por una empresa especializada.

La inactivación de HAd5 se consigue en autoclave a 121 °C durante 15 min, con una eliminación 100% eficaz. Se permite el empleo de temperaturas más elevadas, o de una mayor duración del proceso de autoclavado. También los desinfectantes de grado hospitalario son eficaces para la limpieza de superficies que hayan estado en contacto con el OMG.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

Se facilitará a todo el personal involucrado en la manipulación del producto VCN-01 una descripción detallada de su preparación, así como una ficha técnica con el procedimiento de inyección, las condiciones de eliminación de los desechos y el procedimiento a seguir en caso de vertido accidental.

En caso de vertido o inoculación accidental del OMG, se llevarán a cabo un conjunto de medidas pre-establecidas contenidas en un protocolo. El personal de limpieza del vertido deberá utilizar el equipo protector personal. Se aislará la zona del derrame y se absorberá la solución derramada con toallas de papel desechables u otro tipo de material absorbente. Se tratará con lejía al 5% y 0.5% de solución de hidróxido de sodio o una solución de Virkon por un periodo de 20-30 minutos. Todo el material de limpieza desechable usado en el lugar contaminado para recoger el material derramado se colocará en una bolsa de plástico dentro del contenedor de residuos sanitarios de tipo III. Se enjuagará la zona con agua limpia usando toallas desechables adicionales, y de nuevo, estos residuos se colocaran en el mismo contenedor. Finalmente, el personal de limpieza del vertido deberá quitarse los guantes (tirándolos en el mismo contenedor de tipo III) y lavarse las manos cuidadosamente con jabón y agua limpia. Al término de la limpieza, no debería quedar ningún material desechable que haya estado en contacto con el virus ni con la posterior limpieza de la zona fuera del contenedor de tipo III. Éste se cerraría herméticamente y se procedería a la gestión de dichos residuos por medio de una empresa acreditada.

Por otro lado, también se tendrá en cuenta que en el caso de que algún miembro del personal hospitalario se pinche con alguna aguja que haya tenido contacto con el virus, se deberán seguir los procedimientos estándar vigentes para este tipo de accidentes. Así como se debe informar al departamento de seguridad laboral y a los responsables del estudio. Cualquier miembro del personal involucrado en el ensayo que se sienta mal debe informar al departamento de seguridad laboral así como a los responsables del estudio

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

Véase la respuesta conjuntamente con el apartado J.1.

La eliminación del OMG en áreas potencialmente afectadas se puede conseguir utilizando un desinfectante activo (lejía, jabón o similar), dejándolo actuar durante unos 20-30 minutos antes de limpiar la zona.

Las ropas o sábanas contaminadas deben depositarse en un contenedor de bioseguridad. Si no son desechables debe seguirse el protocolo vigente en cuanto a manejo de productos biocontaminantes.

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

Véase apartados J.1 y J.2

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

Se hará un seguimiento a los pacientes para detectar cualquier posible acontecimiento adverso o acontecimiento adverso grave de acuerdo con el protocolo clínico. Todos los acontecimientos adversos graves serán registrados y evaluados por el personal del hospital y el promotor del estudio y se notificarán a las autoridades sanitarias.

VCN-01 no da lugar a infecciones productivas en huéspedes distintos del hombre, no se integra en el genoma de las células huésped y es más selectivo comparado con HAd5. La probabilidad que la administración de VCN-01 perturbe la dinámica de poblaciones en el medio natural es despreciable.

La infección de VCN-01 en individuos no sujetos al tratamiento no se puede excluir totalmente aunque es altamente improbable. Así, la carga viral a la que la población no sujeta a tratamiento estará expuesta es significativamente menor que la dosis que reciba el

paciente que sea administrado sistémicamente con VCN-01.

En caso de producirse cualquier incidencia o accidente, el promotor del estudio será informado inmediatamente y deberá informar de manera inmediata al Ministerio de Medio Ambiente.