

**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/20/07
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	17 de junio de 2020
d) Título del proyecto:	Estudio en fase I sin enmascaramiento para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacodinámica y la eficacia preliminar de MEDI5395 en combinación con durvalumab en pacientes con determinados tumores sólidos en estadio avanzado
e) Período propuesto para la liberación:	De Marzo de 2021 a Diciembre de 2025

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	MedImmune, LLC, una subsidiaria de propiedad absoluta de AstraZeneca PLC
-------------------------------------	--

**3. Definición del OMG**

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>

- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
Reino	Virus
Phylum	Negarnaviricota
Clase	Monjiviricetes
Orden	Mononegavirales
Familia	Paramyxoviridae
Subfamilia	Avulavirinae
Genero	Ortoavulavirus
Especie	Ortoavulavirus aviar de tipo 1 (OAVA-1)
b) Identidad del OMG (género y especie) Genero Ortoavulavirus, Especie Ortoavulavirus aviar de tipo 1 (OAVA-1)	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: La secuenciación de la semilla vírica y la descendencia viral posterior fabricadas para MEDI5395 revelan que las secuencias de atenuación genomanipuladas en la secuencia de escisión de la proteína F (FPCS) y la unión intergénica de la HN-L son genéticamente estables durante la replicación en células humanas; por lo tanto, la reversión a un fenotipo patógeno se considera un riesgo bajo. El promotor controlará la presencia de modificaciones tanto en la FPCS como en la HN-L en los sujetos tratados con MEDI5395 mediante RT/PCR y/o secuenciación.	

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

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

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: GB (antes del Brexit)
- Número de la notificación: GM646/19.2

Utilice los siguientes códigos de país:

*Austria AT; Bélgica BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Reino Unido GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Países Bajos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE*

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos de América

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

MEDI5395 presenta un riesgo insignificante para la salud humana o de aves en caso de liberación en el medio ambiente y no puede sobrevivir durante un largo periodo de tiempo fuera de un ave o humano.

- 1) Como virus ARN encapsulado, el virus de la enfermedad de Newcastle (VEN) es muy frágil en el medio ambiente (a diferencia de los virus entéricos que con frecuencia causan enfermedad diarreica). La cápsula con bicapa lipídica del VEN es sensible a la desecación, al calor y a detergentes. El genoma del ARN del VEN por sí solo no es infeccioso y es propenso a la degradación por nucleasas (Organización Mundial de la Salud 2014, Pinon 2018). Por lo tanto, es poco probable que MEDI5395 sobreviva durante largos periodos de tiempo fuera de un animal huésped.
- 2) La diseminación de MEDI5395 en las secreciones y excreciones del sujeto es la principal consideración a la hora de evaluar el riesgo de MEDI5395 para el medioambiente; el riesgo se considera bajo por los motivos siguientes. Se calcula que la diseminación en los pacientes en el estudio de MEDI5395 que se propone esté por debajo de los niveles que pueden causar enfermedad en aves o humanos. Asimismo, dos estudios en ratones mostraron ausencia de diseminación de MEDI5395 en las heces, si bien se detectó un número bajo y transitorio de copias de ARN viral del GM-CSF murino del VEN, un virus sustituto casi idéntico al MEDI5395, pero que contiene un transgén del GM-CSF murino, en una única muestra fecal combinada (correspondiente a un único punto temporal) de 1 grupo de ratones expuestos a dosis repetidas del GM-CSF murino del VEN. Además, basándose en los datos de estudios clínicos del VEN de tipo natural, se espera que el periodo de diseminación tenga una duración de <3 semanas.
- 3) El VEN de tipo natural más virulento provoca síntomas muy leves de conjuntivitis o síntomas pseudogripales en humanos. La posibilidad de infección se considera poco probable porque incluso la transmisión de aves a humanos se ha producido solo en raras ocasiones y, generalmente, se ha asociado con una exposición a un elevado inoculante de virus y al contacto cercano/prolongado con aves. Los pocos casos notificados de transmisión de VEN de aves a humanos se produjeron en

personas que trabajan con aves de corral, veterinarios y técnicos de laboratorio. No se conoce ningún caso de transmisión del VEN de tipo natural entre humanos. Por lo tanto, debido a la atenuación de la virulencia en comparación con el VEN de tipo natural, la infección entre seres humanos con MEDI5395 se considera poco probable y cabe esperar que la infección accidental a través de un mal manejo cause una enfermedad leve o no cause ninguna.

- 4) Como un virus ARN no segmentado, el VEN no está sujeto a selección ni recombinación.
  
- 5) *Para reducir aún más el riesgo de MEDI5395 para el medio ambiente, el protocolo del estudio clínico requiere que todos los sujetos deben evitar todo contacto con aves, evitar el contacto cercano con personas que tienen contacto regular con aves (p. ej., cuidadores de aves o personas que trabajan con aves de corral) y evitar el contacto cercano con personas inmunodeprimidas durante 6 semanas desde el día de la primera dosis de MEDI5395. Además, las personas inmunodeprimidas, las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que planeen quedarse embarazadas no son aptas para participar en este estudio clínico.*

**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 checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales): Mononegavirales
ii) Género: Ortoavulavirus
iii) Especie: Ortoavulavirus aviar de tipo 1
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: cepa 73T atenuada
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No aplicable para un virus
vii) Nombre vulgar: Virus de la enfermedad de Newcastle

**3. Distribución geográfica del organismo**

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí                       No                       No se sabe

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

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

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

Sí

No

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

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

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):

Las aves silvestres y de corral son el huésped natural del virus de la enfermedad de Newcastle, un ortoavulavirus aviar de tipo 1 (OAVA-1). Sin embargo, MEDI5395 es un VEN atenuado de naturaleza lentogénica, de modo que no se considera un patógeno de origen animal específico (PAE). La infección en humanos es posible, pero estas se producen raramente, son de intensidad leve y, normalmente, afectan a personas que trabajan con aves de corral.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Puede estar presente en cualquier lugar en el que haya aves.

5. a) Técnicas de detección

El VEN de tipo natural se puede detectar a través de métodos genéticos.

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa [Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR].

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

El organismo receptor es el virus de la enfermedad de Newcastle, cepa 73T. El virus de la enfermedad de Newcastle supone una amenaza para la salud de las poblaciones aviares domésticas, tales como las de los pollos. Controlar el virus de la enfermedad de Newcastle forma parte de la protección del medioambiente.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo: NDV 73T es mesogénico o moderadamente virulento para las aves.

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales  aves

plantas

otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El VEN es un virus y necesita una célula huésped para replicarse por sí solo, por lo tanto, esto no es aplicable.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede

c) Modo de reproducción Sexual  Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

**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) El VEN no puede reproducirse fuera de un organismo huésped y no se espera que pueda sobrevivir tras su excreción en la red de saneamiento.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: temperatura, humedad, presencia de detergente

**10. a) Vías de diseminación**

Las aves o los humanos infectados podrían diseminar el virus VEN de tipo natural a través de la saliva, la orina o las heces.

**10. b) Factores que afectan a la diseminación**



Los factores que afectan a la propagación incluyen la proximidad a la saliva y orina del paciente. Se ha observado diseminación del virus en la saliva y orina de pacientes tratados con un VEN de tipo natural. La cantidad de virus es muy baja y está por debajo de la cantidad de virus necesaria para infectar a un ave o a la de otro humano.

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)

AstraZeneca no conoce ningún otro virus de la enfermedad de Newcastle que se haya notificado para su liberación en España. AstraZeneca no ha realizado ninguna notificación previa.

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La modificación genética resultó en una atenuación de la patogenicidad aviar y de la expresión del transgén GM-CSF humano. Estas modificaciones genéticas harán que MEDI5395 suponga una menor amenaza contra el medioambiente, debido a su virulencia reducida respecto a las aves. Además, la adición de GM-CSF potencia la actividad antitumoral en humanos.

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" 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 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:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input 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	
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)	

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

v) otros, (especifíquense): **(X)** Para producir la semilla del virus VEN recombinante, MEDI5395, se llevó a cabo la electroporación de ADNc del VEN antigenómico clonado en plásmido pUC19 a células HeLa.

## 6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Dos inserciones y una modificación 1) Inserción del gen del GM-CSF en el genoma vírico, y 2) se modificó la secuencia del FPCS entre <sup>111</sup>GRRQKR<sup>116</sup>/F y <sup>111</sup>HNRTKR<sup>116</sup>/F para reducir el ICPI del virus de 1,67 a 0,65. 3) la inserción de una secuencia de 198 nucleótidos en la región intergénica de la proteína HN y proteína grande (HN-L) para reducir la función de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral.

El esqueleto de VEN de MEDI5395 se deriva de un patógeno aviar cuya virulencia ha sido atenuada mediante modificaciones genéticas. La atenuación de MEDI5395 redujo el riesgo de infección para las aves (la especie más sensible) y, por lo tanto, también se ha reducido el riesgo para el medioambiente y los humanos.

El OV MEDI5395 es una variante no patógena (lentogénica) de la cepa de tipo natural VEN 73T (Reichard, 1992). Para generar MEDI5395, se modificó la cepa VEN 73T de tipo natural para insertar una unidad transcripcional del huGM-CSF en la unión del gen de la proteína matriz (M) y de fosfoproteína (P). El transgén del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (huGM-CSF) funciona para potenciar la presentación de antígenos tumorales generados tras la lisis tumoral inducida por MEDI5395. Las modificaciones realizadas en la cepa VEN 73T de tipo natural para eliminar la patogenicidad en aves se describen detalladamente en Cheng, 2016. Brevemente, la modificación de la FPCS entre <sup>111</sup>GRRQKR<sup>116</sup>/F y <sup>111</sup>HNRTKR<sup>116</sup>/F redujo el índice de patogenicidad intracerebral (ICPI, una prueba estándar de la patogenicidad del VEN que se describe en el Manual de pruebas de diagnóstico y vacunas para animales terrestres de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)) del virus de 1,67 a 0,65 (cepa 73T-R; véase la Tabla 1 a continuación). Se realizó una modificación posterior mediante la inserción de una secuencia de 198 nucleótidos en la unión intergénica de la proteína HN y proteína grande (HN-L) para reducir la función de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN. Se confirmó que MEDI5395, que contiene el FCPS [sic: FPCS] alterado, la inserción de 198 nucleótidos y el transgén GM-CSF humano, es lentogénico, tal como demostraba un valor de ICPI por debajo de 0,4 (este se muestra como la cepa 73T R 198 en la Tabla 1 a continuación). MEDI5395 no causó ninguna mortalidad en embriones de pollo infectados, tal como confirmaba un tiempo promedio de muerte de los embriones >168 horas en huevos embrionados de pollo SPF. Estos datos demuestran claramente la ausencia de patogenicidad de MEDI5395 en pollos. Además, otras cepas de VEN que utilizan el esqueleto de 73T-R-198 mostraron una baja patogenicidad en pollos, incluso cuando se insertaron transgenes distintos del GM-CSF en la unión de la proteína P y M del genoma vírico (datos de MedImmune).

Tabla1 Nomenclatura del VEN recombinante, títulos virales y patogenicidad en pollos

Virus <sup>a</sup>	Secuencia del FPCS <sup>b</sup>	Extensión intergénica de la HN-L (núm. de nt)	Título viral máximo (log <sub>10</sub> ufp/ml) ± desviación estándar		TPM <sup>c</sup> (h)	ICPI <sup>d</sup>
			Huevos	Vero		
73T-wt	<sup>111</sup> GRRQKR <sup>116</sup> /F	Ninguna	8,7 ± 0,42	6,7 ± 0,29	57	1,67
73T-L	<sup>111</sup> GGROER <sup>116</sup> /L	Ninguna	8,8 ± 0,14	3,9 ± 0,28	>168	0,0
73T-S	<sup>111</sup> HN <sup>116</sup> RTKS <sup>116</sup> /F	Ninguna	8,7 ± 0,07	5,5 ± 0,07	>168	0,0
73T-S-km	<sup>111</sup> HNKM <sup>116</sup> KS <sup>116</sup> /F	Ninguna	8,6 ± 0,07	6,6 ± 0,07	>168	0,0
73T-R	<sup>111</sup> HN <sup>116</sup> RTKR <sup>116</sup> /F	Ninguna	8,3 ± 0,06	6,8 ± 0,02	66	0,65
73T-R-60r	Igual que 73T-R	60 (aleatorio)	8,1 ± 0,14	6,8 ± 0,21	64	0,78
73T-R-144r	Igual que 73T-R	144 (aleatorio)	8,4 ± 0,28	6,9 ± 0,07	78	0,74
73T-R-198r	Igual que 73T-R	198 (aleatorio)	7,8 ± 0,15	6,9 ± 0,04	>168	0,0
73T-R-198	Igual que 73T-R	198 (víricas)	7,7 ± 0,16	6,8 ± 0,01	>168	0,04-0,15
73T-R-318	Igual que 73T-R	318 (víricas)	8,0 ± 0,10	6,9 ± 0,10	>168	0,0-0,27

a. Todos los virus contenían hGM-CST en la unión P-M, huevos cultivados a 37°C durante 72 h o células Vero sin suplementación de tripsina durante 3 a 5 días a 37°C.

b. Secuencia de aminoácidos del lugar de escisión de la proteína de fusión. Los aminoácidos subrayados difieren de la secuencia de tipo natural.

c. Tiempo promedio de muerte (TPM) de los huevos en horas. Cepas velogénicas, <60 h; cepas mesogénicas, entre 60 y 90 h; cepas lentogénicas, >90 h.

d. Patogenicidad del VEN en pollitos de 1 día de edad libres de patógenos medida por el ICPI. Escala del ICPI escala, de 0 a 2,0. Una cepa con un valor de ICPI <0,07 o <0,4 (Reino Unido) no es un agente seleccionado.

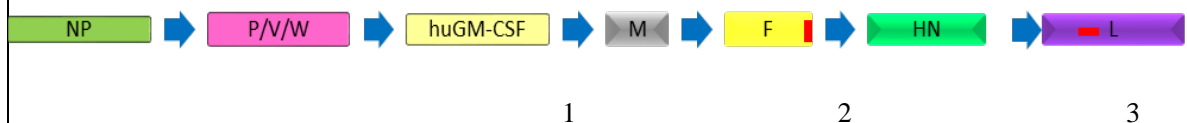
huGM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano; ICPI= índice de patogenicidad intracerebral; TPM= tiempo promedio de muerte; ufp = unidades formadoras de placas; DE = desviación estándar.

Fuente: [Cheng, 2016](#).

En la Figura 1 se muestran las 3 modificaciones realizadas en el virus de tipo natural.

Figura1 Estructura de MEDI5395

MEDI5395 (VENhuGM-CSF)



F = proteína de fusión; GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; huGM-CSF = GM-CSF humano; HN = proteína hemaglutinina-neuraminidasa, L = proteína grande, M = proteína matriz, VEN = virus de la enfermedad de Newcastle, PN = proteína nucleocápside, P = fosfoproteína (las proteínas V y W están compuestas de una variante del ARN de la proteína P).

Los números entre los diagramas del virus denotan el sitio de la modificación:

El sitio 1 ilustra el lugar de inserción del gen codificante del huGM-CSF.

El sitio 2 (barra vertical roja) muestra la ubicación de la modificación del lugar de escisión de la proteína F.

El sitio 3 (barra horizontal roja) muestra la extensión de la secuencia intergénica de la HN-L.

En conclusión, el esqueleto de VEN de MEDI5395 ha sido atenuado mediante modificación genética en tal medida que se considera no patógeno en pollos y, por lo

tanto, está biológicamente contenido, incluso si se libera en el medioambiente mediante diseminación.	
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: El GM-CSF es un gen humano y la secuencia de 198 nucleótidos es parte del gen N del virus respiratorio sincitial.	
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG 1) Se insertó el GM-CSF para potenciar la presentación de antígenos tumorales generados tras la lisis tumoral inducida por MEDI5395 para aumentar la actividad antitumoral del sistema inmunitario del paciente, 2) se modificó la secuencia del FPCS entre <sup>111</sup> GRRQKR <sup>116</sup> /F y <sup>111</sup> HNRTKR <sup>116</sup> /F para reducir el ICPI del virus de 1,67 a 0,65, 3) y se insertaron las secuencias de 198 nucleótidos del gen N del virus respiratorio sincitial para inhibir la capacidad del virus para infectar a aves.	
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:	
- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input type="checkbox"/>
- Otros especifíquense): Las modificaciones se realizaron en el genoma del VEN.	
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/> 198 nucleótidos del virus respiratorio sincitial (VRS)
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> (Homo Sapiens)
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros ( especifíquense): secuencia del gen del GM-CSF	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Mononegavirales.
ii) Familia (plantas): Pneumoviridae
iii) Género: Ortopneumovirus
iv) Especie: Ortopneumovirus humano
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar: No procede
ix) Nombre vulgar: Virus respiratorio sincitial humano

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

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

En caso afirmativo, especifíquese: El trozo de 198 nucleótidos extraído del VRS no es patógeno ni nocivo.

- a) ¿para cuál de los organismos siguientes?
- |          |                                     |
|----------|-------------------------------------|
| humanos  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| animales | <input type="checkbox"/>            |
| plantas  | <input type="checkbox"/>            |
| otros    | <input type="checkbox"/>            |

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

Sí  No  No se sabe

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:

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

Sí  No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí  No  No se sabe

### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?

Sí  No  No se sabe

Especifíquese: El organismo modificado tiene menos capacidad para infectar a aves, por lo tanto, tiene menos capacidad de supervivencia.

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

Sí  No  No se sabe

<p>Especifíquese: No se ha estudiado la forma ni la tasa de replicación.</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese: El organismo modificado tiene menos capacidad para infectar a aves, por lo tanto, tiene menos capacidad de supervivencia y el nivel de diseminación será mínimo/reducido.</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese: El organismo modificado tiene una patogenicidad reducida en aves según lo establecido por el índice ICPI.</p>

**2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente**

Basándose en pases en cultivos celulares in vitro, MEDI5395 es genéticamente estable. La secuenciación de la semilla vírica y la descendencia viral posterior fabricadas para MEDI5395 revelan que la secuencia de atenuación genomanipulada en la secuencia del FPCS y la unión intergénica de la HN-L es genéticamente estable durante la replicación en células humanas; por lo tanto, la reversión a un fenotipo patógeno se considera un riesgo bajo. El promotor controlará la presencia de modificaciones tanto en el FPCS como en la HN-L en los sujetos tratados con MEDI5395 mediante secuenciación.

**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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?                      <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">animales                      <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">plantas                      <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">otros                      <input type="checkbox"/></p> <p>b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A</p>		

**4. Descripción de los métodos de identificación y detección**

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT/PCR) para identificar el ARN del genoma vírico.



b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: RT/PCR para identificar el ARN del genoma vírico y secuenciación genética de las regiones modificadas. El GM-CSF se detecta mediante un ensayo ELISA.

**F. Información sobre la liberación**

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

Se administrará MEDI5395 a pacientes con cáncer para estudiar su seguridad e identificar indicios tempranos de su beneficio y, a su vez, los pacientes diseminarán MEDI5395. La liberación es una posible consecuencia del tratamiento de los pacientes con MEDI5395 y tendrá lugar en forma de pequeñas cantidades de virus diseminado en las excreciones del paciente. Se espera que la cantidad de virus que se diseminará está por debajo de los niveles que pueden infectar a aves, y la virulencia atenuada de MEDI5395 para aves reduce aún más el riesgo para el medioambiente. Véase la pregunta F4a siguiente para obtener más información acerca de la cantidad de virus que se puede diseminar.

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"/>
En caso afirmativo, especifíquese: Las aves son su hábitat natural, y la liberación del virus diseminado tendrá lugar entre humanos y, principalmente, en la red de saneamiento.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Habrá dos centros participantes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hospital Universitari Vall D'Hebron. Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España (Dra. Garralda)</li><li>• Clínica Universitaria de Navarra. Avenida Pio XII, 36. 31008 Pamplona. España (Dr. Castañón)</li></ul>
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): <ul style="list-style-type: none"><li>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</li><li>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</li></ul>
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: Dada la naturaleza lábil y la cantidad extremadamente baja de virus diseminado a través de las excreciones del paciente, no se espera que MEDI5395 entre en contacto productivo con biotopos o zonas protegidas.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Se prevé una interacción mínima con la flora, la fauna, el ganado o las aves migratorias.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Planeamos 4 niveles de dosis para su administración a los pacientes. Está previsto que las dosis $1 \times 10^8$ , $1 \times 10^9$ , $1 \times 10^{10}$ y $1 \times 10^{11}$ de unidades formadoras de focos (focus forming units, FFU) se administren un máximo de 6 veces. Por lo tanto, un paciente que se encuentre en la cohorte de la dosis $1 \times 10^{11}$ FFU podría recibir una dosis máxima de MEDI5395 de $6 \times 10^{11}$ FFU.
---

b. Duración de la operación:

MEDI5395 se administrará mediante infusión intravenosa. Para los cuatro niveles de dosis ( $10^8$ ,  $10^9$ ,  $10^{10}$  y  $10^{11}$  FFU), MEDI5395 se administrará mediante una bolsa de suero salino intravenoso de 100 ml durante un mínimo de 120 minutos para la primera dosis, y a lo largo de un mínimo de 60 minutos para las dosis 2 a 6. La vía intravenosa se limpiará con un volumen de hidrosalino normal equivalente al volumen de cebado del kit de infusión usado una vez el Contenido de la bolsa IV haya sido administrado por completo, de acuerdo con las directrices del centro. Si hay alguna interrupción durante la infusión, el tiempo total permitido no debe exceder las 8 horas a temperatura ambiente. Si el tiempo de preparación o el de infusión exceden los tiempos límite, debe prepararse una nueva dosis utilizando viales nuevos. MEDI5395 no contiene conservantes, y cualquier porción que no se utilice debe ser desechada.

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

Para reducir aún más el riesgo de MEDI5395 para el medio ambiente, el protocolo del estudio clínico requiere que todos los sujetos deben evitar todo contacto con aves, evitar el contacto cercano con personas que tienen contacto regular con aves (p. ej., cuidadores de aves o personas que trabajan con aves de corral) y evitar el contacto cercano con personas inmunodeprimidas durante 6 semanas desde el día de la primera dosis de MEDI5395. Además, las personas inmunodeprimidas, las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que planeen quedarse embarazadas no son aptas para participar en este estudio clínico. Asimismo, se pide a los sujetos que sigan buenas prácticas de higiene cuando usen el inodoro.

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

Una vez diseminado, las condiciones para este virus corresponderán al entorno controlado típico que es la residencia de un humano, a una temperatura de entre 20 y 25 grados centígrados. El virus que entre en la red de saneamiento estará en condiciones más inhóspitas.

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

En estudios anteriores en los que se administró VEN de tipo natural a humanos se notificó diseminación en el esputo y la orina de los pacientes. Véase la pregunta F4a anterior para obtener más información acerca de la diseminación del virus prevista.

**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): Clase: Homo sapiens
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

El virus diseminado por los pacientes puede entrar en contacto con las aves. No obstante, se espera que los niveles de diseminación previstos (véase la pregunta F4a anterior) sean demasiado bajos como para infectar a un ave. Además, se modificó MEDI5395 para reducir su capacidad de infectar a aves, por lo tanto, el riesgo de infección de un ave o de propagación en una población aviar es muy bajo.
---

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

Ninguna
---------

**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 se espera que ningún otro ecosistema se vea afectado. En la red de saneamiento entrarán concentraciones más elevadas del virus, en donde la dilución reducirá la concentración a niveles por debajo de los niveles necesarios para infectar a aves o humanos, y no se espera que el virus sobreviva o se propague a un entorno natural.
--

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

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:
b) De otros organismos al OMG: ninguna
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: ninguna

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.)

<p>A continuación se enumeran los estudios en los que se administró el VEN de tipo natural a humanos. Estos estudios en humanos no usaron un VEN genéticamente modificado. En su lugar, utilizaron una cepa de tipo natural. No tenemos conocimiento de ningún otro VEN OMG. Estos son los únicos estudios en los que se ha utilizado el VEN como un virus oncolítico en humanos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freeman AI, Zakay-Rones Z, Gomori JM, Linetsky E, Rasooly L, Greenbaum E, et al. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme (Ensayo en fase I/II del virus oncolítico VEN-HUJ por vía intravenosa en el glioblastoma multiforme recurrente). Mol Ther. 2006 Jan;13(1):221-8.</li> <li>• Hotte SJ, Lorence RM, Hirte HW, Polawski SR, Bamat MK, O'Neil JD, et al. An optimized clinical regimen for the oncolytic virus PV701. Clin Cancer Res. 2007; 13(3):977-85.</li> <li>• Laurie SA, Bell JC, Atkins HL, Roach J, Bamat MK, O'Neil JD, et al. A phase 1 clinical study of intravenous administration of PV701, an</li> </ul>
---

oncolytic virus, using two-step desensitization (Estudio clínico en fase I de la administración por vía intravenosa de PV701, un virus oncolítico, aplicando una desensibilización en dos fases). Clin Cancer Res. 2006; 12(8):2555-62.

- Pecora AL, Rizvi N, Cohen GI, Meropol NJ, Sleman D, Marshall JL, et al. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers (Ensayo en fase I de la administración por vía intravenosa de PV701, un virus oncolítico, en pacientes con cánceres sólidos avanzados). J Clin Oncol. 2002;20(9):2251-6.
- Pecora AL, Lorence RM. Phase I clinical experience with intravenous administration of PV701, an oncolytic virus (Experiencia clínica en fase I con la administración por vía intravenosa de PV701, un virus oncolítico). En: Hunt KK, Vorburgen SA, Swisher SG, editors. Gene Therapy for Cancer, Cancer Drug Discovery and Development. Totowa, New Jersey: Humana Press. 2007 pp. 399-411.

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

No se espera ninguna repercusión para los procesos biogeoquímicos.

## **H. Información sobre el seguimiento**

### **1. Métodos de seguimiento de los OMG**

Se recogerán muestras de saliva y orina humanas para determinar la cantidad y la duración de diseminación del virus durante al menos 90 días después de la última dosis de MEDI5395. El análisis se llevará a cabo mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, secuenciación y cultivo del virus.

### **2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema**

No está previsto monitorizar los efectos en el ecosistema. El riesgo de infección y propagación en aves es muy bajo debido a la atenuación de MEDI5395 y a un nivel mínimo de diseminación previsto por parte de los pacientes tratados.

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

MEDI5395 no se integra en el ADN de la célula huésped y no se recombina. Como un virus ARN no segmentado, el VEN no está sujeto a selección ni recombinación, ni se integra en el ADN del huésped. No está previsto monitorizar la transferencia de material genético donado.

### **4. Tamaño del área de seguimiento (m2)**

No procede.

### **5. Duración del seguimiento**

Se recogerán muestras de saliva y orina humanas para determinar la cantidad y la duración de diseminación del virus durante al menos 90 días después de la última dosis de MEDI5395. El análisis se llevará a cabo mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, secuenciación y cultivo del virus.

### **6. Frecuencia del seguimiento**

Periódicamente durante la administración y posteriormente de forma semanal durante al menos 90 días después de la última dosis de MEDI5395.

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

Se generarán residuos en los hospitales en los que se preparen y administren las infusiones a los pacientes. Todos los centros clínicos que se utilicen en este estudio (D6450C00001) adoptarán, como mínimo, los procedimientos y las medidas de seguridad adecuadas para trabajar con microorganismos genéticamente modificados de tipo 2. AstraZeneca ha seleccionado centros que tienen experiencia con fármacos de virus oncolíticos, lo que incluye el transporte, el almacenamiento y la administración de estos, así como la eliminación de residuos.

El nivel de bioseguridad requiere el uso de batas de laboratorio y guantes y el lavado de manos. También se pueden utilizar protectores oculares o faciales, según sea necesario. Los residuos se deben incinerar o tratar en autoclave para garantizar la destrucción de residuos biopeligrosos.

El estudio D6450C00001 se atenderá a todas las leyes y normativas locales vigentes, así como a las políticas del centro para el transporte, la manipulación y la eliminación de vectores virales. Todo residuo generado en el hospital será desechado como residuo biopeligroso o residuo biológico especial.

La liberación de residuos en el domicilio del paciente no será sometida a ningún tratamiento. Se indicará a los pacientes que utilicen una técnica adecuada para lavarse las manos durante este estudio.

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza y descontaminación se completarán utilizando viricida. El promotor en su documento de instrucciones a los centros recomienda solución de hipoclorito (HYPO-CHLOR) o 10 000 ppm de lejía de hipoclorito de sodio; 6 % de peróxido de hidrógeno. Los residuos se destruirán como residuos biopeligrosos.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Se generarán residuos en los hospitales en los que se preparen y administren las infusiones a los pacientes. Todos los centros clínicos que se utilicen en este estudio (D6450C00001) adoptarán los procedimientos y las medidas de seguridad adecuadas para trabajar con microorganismos genéticamente modificados de tipo 2. El estudio D6450C00001 se atenderá a todas las leyes y normativas locales vigentes, así como a las políticas del centro para el transporte, la manipulación y la eliminación de vectores virales de tipo 2. Se indicará al personal del centro que manipule MEDI5395 que tomen precauciones de seguridad adecuadas, incluido el uso de equipos de protección individual adecuados, para el nivel de contención de clase 2 asignado en el centro.

La liberación de residuos en el domicilio del paciente no será sometida a ningún tratamiento. Se indicará a los pacientes que utilicen una técnica adecuada para lavarse las manos durante este estudio.

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

Los residuos consistirán en la bolsa de infusión, la vía de infusión, agujas, viales del fármaco, jeringuillas y otros residuos. Cualquier residuo generado en el hospital será desechado como residuo biopeligroso o residuo biológico especial.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales que entren en contacto con el virus (p. ej., material de plástico, agujas, guantes, gasas, algodón hidrófilo, etc.) se tratarán como residuos biopeligrosos y se incinerarán/eliminarán conforme a los procedimientos del centro (hospital). El producto vírico que requiera su destrucción se debe eliminar en bolsas de eliminación de residuos biopeligrosos e inactivarlo mediante incineración u otros medios validados.



## **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**

El promotor proporcionará formación sobre el estudio a todos los centros, lo que incluye la recepción, conservación y manipulación de MEDI5395. Asimismo, el promotor proporcionará al centro el Manual del producto MEDI5395, el cual no incluye medidas de seguridad biológica. No obstante, el Manual del producto contiene información sobre cómo evitar la diseminación de MEDI5395.

En caso de derrame accidental, se deberá contactar con el promotor del estudio y proporcionar información acerca de la causa del derrame (p. ej., mal funcionamiento del envasado). Se deberá notificar al promotor de todo derrame o exposición medioambiental accidental a MEDI5395. También se deberá notificar al promotor de todo caso de sospecha de transmisión entre humanos. Se indicará al personal del centro que manipule MEDI5395 que tomen precauciones de seguridad adecuadas, incluido el uso de equipos de protección individual adecuados para el nivel de contención asignado en el centro. Los centros deben asegurarse de que cuentan con un equipo de protección personal adecuado de acuerdo con su evaluación de riesgos durante la limpieza de derrames. Los centros deben evitar la entrada en los desagües a menos que se haya inactivado o desnaturalizado. Se debe utilizar arena u otro material absorbente adecuado para absorber los derrames. Transferir a un contenedor para su eliminación de residuos de biopeligrosos. Limpiar la zona del derrame con agua y detergente. Todas las muestras deben estar en un contenedor hermético o en una bolsa doble con material absorbente para evitar derrames accidentales.

Cada hospital seguirá los procedimientos estándar correspondientes a la clase 2 para el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas. El nivel de seguridad biológica de clase 2 requiere batas de laboratorio, guantes y lavado de manos. Se pueden llevar también gafas protectoras y pantallas faciales. Los residuos deben incinerarse o esterilizarse en el autoclave para garantizar la destrucción del riesgo biopeligrosos. Se llevarán a cabo asimismo la limpieza, descontaminación y destrucción durante y después del manejo de MEDI5395.

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

Se deberán destruir todos los materiales para la infusión en contenedores para residuos biopeligrosos o residuos de riesgo biológico. Se calcula que la diseminación de los pacientes de MEDI5395 tras la administración de MEDI5395 que se propone está por debajo de los niveles que pueden causar enfermedad en aves o humanos (véase la pregunta F4a anterior para las estimaciones de la diseminación del virus).

### **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**

Cada hospital también se encargará de la limpieza, descontaminación y destrucción durante y después de la manipulación de MEDI5395, empleando contenedores para residuos biopeligrosos o residuos de riesgo biológico.

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

Para reducir la propagación, está previsto indicar a los pacientes que eviten todo contacto con aves, el contacto cercano con personas que tienen contacto regular con

aves (p. ej., cuidadores de aves o personas que trabajan con aves de corral) y el contacto cercano con personas inmunodeprimidas durante 6 semanas desde el día de la primera dosis de MEDI5395. Además, las personas inmunodeprimidas, las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que planeen quedarse embarazadas no son aptas para participar en este estudio clínico.