

PARTE 1 (DECISIÓN DEL CONSEJO 2002/813/CE)

**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**

**OMG N.1 - GAd-PEV**

**A. Información de carácter general (GAd-PEV):**

**1. Detalles de la notificación**

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/20/15
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	31/07/2020
d) Título del proyecto:	«Ensayo de fase Ib multicéntrico, en abierto, no aleatorizado, de confirmación de dosis y con ampliación de cohortes para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de Nous-PEV, administrada junto con pembrolizumab, en pacientes afectados de melanoma cutáneo irreseccable en estadio III/IV y CPNM en estadio IV (PD-L1 $\geq$ 50 %)»
e) Período propuesto para la liberación:	Desde octubre 2020 hasta octubre 2023

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	<b>Nouscom Srl</b> , Via di Castel Romano, 100, 00128 Roma RM, Italia
-------------------------------------	---

**3. Definición del OMG (GAd-PEV)**

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>Filo Preplasmaviricota, clase Tectiliviricetes, orden Rowavirales, familia Adenoviridae, género Adenovirus, especie adenovirus del gorila GAd20 (similar a los adenovirus humanos del subgrupo C).</b>
b) Identidad del OMG (género y especie): género Adenovirus, especie adenovirus del gorila GAd20 (modificado genéticamente para codificar neoantígenos de tumores humanos y alterar la replicación).	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: La estabilidad genética del OMG (GAd-PEV), según el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III se comprueba mediante SNG.	

4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG (GAd-PEV) 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: **BE, GB, ES.**

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación: B/././...

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: B/././...	

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

No se prevé ningún impacto ambiental específico derivado del OMG, dado que no tiene capacidad de replicación ni diseminación, después de la administración de la inyección experimental a humanos. El material experimental sobrante se destruirá de conformidad con los procedimientos nacionales y locales.

**B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG (GAd-PEV)**

**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):
ii) Género: <b>Adenovirus</b>
iii) Especie: <b>Adenovirus del gorila</b> (hospedador natural: Gorila, gorila, gorila, gorila occidental de llanura)
iv) Subespecie: <b>NP</b>
v) Cepa: <b>GAd20</b> (similar a los adenovirus humanos del subgrupo C)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <b>NP</b>
vii) Nombre vulgar: <b>GAd20</b>

**3. Distribución geográfica del organismo**

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:		
i) Sí <input type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:		
Atlántico	<input type="checkbox"/>	
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>	
Boreal	<input type="checkbox"/>	
Alpino	<input type="checkbox"/>	
Continental	<input type="checkbox"/>	
Macaronésico	<input type="checkbox"/>	
ii) No <input checked="" type="checkbox"/>		
iii) No se sabe <input type="checkbox"/>		
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense): <b>gorila, como hospedador natural, en África.</b>	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	

#### 5. a) Técnicas de detección

**Análisis de fragmentos de restricción, RCP (reacción en cadena de la polimerasa), SNG (secuenciación de nueva generación).**

**5. b) Técnicas de identificación**

**RCP (reacción en cadena de la polimerasa), SNG (secuenciación de nueva generación)**

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

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
Poder patógeno en el hospedador natural: <b>sin enfermedades conocidas en el gorila.</b>		

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: <b>la replicación del ADN adenoviral y el ensamblaje de los viriones de la progenie se produce, generalmente, en el núcleo de las células del hospedador en un lapso de 24 a 36 horas.</b>	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: <b>NP. El organismo se liberará únicamente como OMG sin capacidad de replicación debido a las modificaciones efectuadas en su genoma.</b>	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>

d) Factores que afectan a la reproducción: **NP**

**9. Capacidad de supervivencia**

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo: no procede

- |       |                           |                          |
|-------|---------------------------|--------------------------|
| i)    | endosporas                | <input type="checkbox"/> |
| ii)   | quistes                   | <input type="checkbox"/> |
| iii)  | esclerocios               | <input type="checkbox"/> |
| iv)   | esporas asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| v)    | esporas sexuales (hongos) | <input type="checkbox"/> |
| vi)   | huevos                    | <input type="checkbox"/> |
| vii)  | pupas                     | <input type="checkbox"/> |
| viii) | larvas                    | <input type="checkbox"/> |
| ix)   | otras (especifíquense)    |                          |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: **El organismo se liberará únicamente como OMG. El OMG presenta una replicación defectuosa y no se espera que sobreviva, se multiplique o disemine después de la liberación en el transcurso del ensayo clínico propuesto. Además, se analizará la presencia de adenovirus con capacidad de replicación.**

**10. a) Vías de diseminación**

**NP. El organismo se liberará únicamente como OMG sin capacidad de replicación debido a las modificaciones efectuadas en su genoma.**

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

**NP. Véase el punto 10. a)**

**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)**

..., B/././...

**C. Información sobre la modificación genética (GAd-PEV)**

**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

<b>Expresión del material insertado (neoantígenos tumorales) con capacidad de estimular la respuesta del sistema inmunitario humano después de la administración intramuscular / incapacidad del OMG GAd-PEV de replicarse, infectar o diseminarse.</b>
---

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 (especifíquese):
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	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:  <b>Neoantígenos humanos identificados en el CPNM (carcinoma pulmonar no microcítico) o el melanoma (prototipo del IMP en lotes piloto, secuencias personalizadas en lotes preparados para pacientes individuales).</b>
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:  <b>Secuencias sintetizadas a partir de la información obtenida de los antígenos tumorales del paciente.</b>

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

**Epítopos de los neoantígenos del fragmento de inserción: epítopos de los neoantígenos tumorales destinados a inducir una respuesta inmunitaria contra el tumor original de los pacientes (vacuna personalizada).**

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros (especifíquense): **los fragmentos de inserción se clonan en un vector derivado de GAd20 en el que se han eliminado las secuencias E1, E3 y E4 que intervienen en la replicación.**

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

**Los pequeños neoepítopos no tienen una función por sí mismos, aparte de la de inducir respuestas inmunitarias, cuando se extraen del entorno de la proteína original de la que forman parte.**

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): <b>filo Chordata; clase Mammalia</b>
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <b>Primates, Hominidae</b>
ii) Familia (plantas): ...
iii) Género: <b>Homo</b>
iv) Especie: <b>sapiens</b>
v) Subespecie: <b>NP</b>
vi) Cepa: <b>NP</b>
vii) Cultivar/línea de reproducción: <b>NP</b>
viii) Patovar: <b>NP</b>
ix) Nombre vulgar: <b>humano</b>

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

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

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

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

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

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

#### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente (GAd-PEV)

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: <b>el OMG GAd-PEV es incapaz de replicarse fuera de un cultivo celular permisivo dado que las regiones necesarias para la replicación se han eliminado.</b>
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"/>
<b>Especifíquese: el OMG GAd-PEV es incapaz de replicarse debido a las delecciones introducidas.</b>
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
<b>Especifíquese: el OMG GAd-PEV es incapaz de replicarse debido a las mutaciones introducidas (delección de las regiones codificantes E1, E3 y E4 del virus) y, por consiguiente, es incapaz de diseminarse.</b>
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?
Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
<b>Especifíquese: el OMG GAd-PEV es incapaz de replicarse debido a las delecciones introducidas, por consiguiente no posee poder patógeno.</b>

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

**La estabilidad genética del OMG GAd-PEV se comprueba mediante SNG (secuenciación de nueva generación). El análisis de los datos de la SNG confirmó la ausencia de mutaciones en el genoma de los virus de los lotes secuenciados.**

**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 humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
	animales  plantas  otros	
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		
<b>El OMG GAd-PEV es incapaz de replicarse en hospedadores naturales y de diseminarse en el medio ambiente, por consiguiente, ninguno de los riesgos especificados 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 son aplicables a este OMG.</b>		

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: **NP**

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: **RCP (reacción en cadena de la polimerasa) / SNG (secuenciación de nueva generación)**

#### **F. Información sobre la liberación (GAd-PEV)**

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

**Utilización en ensayos clínicos como medicamento en investigación (inmunoterapia contra el cáncer). La utilización no supondrá la liberación voluntaria en el medio ambiente del producto que no ha sido inactivado o destruido.**

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: <b>el organismo parental (GAd20) es un virus natural que infecta a los gorilas en su hábitat natural (África). La cepa específica aislada que se utiliza como organismo receptor para producir el OMG procede de las heces de un gorila cautivo. El OMG GAd-PEV se utilizará en un ensayo clínico (en seres humanos) en Europa (la solicitud se presentará a las autoridades regulatorias de España, el Reino Unido y Bélgica).</b>	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): <b>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA - Hospital Clínico Universitario de Valencia</b> <b>Avenida Blasco Ibáñez, número 17, Valencia, 46010, España</b>  <b>Institut Català d'Oncologia ICO L'Hospitalet</b> <b>Av Gran Via 199-203. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 08908, España</b>  <b>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - START Madrid FJD</b> <b>Av. de los Reyes Católicos, 2, Madrid, 28040, España</b>  <b>CIOCC Hospital Universitario HM Sanchinarro</b> <b>Calle Oña, 10, Madrid, 28050, España</b>
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ): ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: NP
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: NP

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:
--

**El GAd personalizado se administrará a cada paciente individual en un rango de dosis de  $5 \times 10^{10}$  pv a  $2 \times 10^{11}$  pv.**

b. Duración de la operación:

**Hasta 24 meses.**

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

**Los procedimientos en los centros del ensayo que comprendan el uso del OMG se limitarán a la administración intramuscular del IMP OMG a los participantes en el ensayo. Dado el pequeño volumen de la solución de OMG y del sencillo y rápido procedimiento que se llevará a cabo, no existen riesgos importantes de propagación del OMG. En todo caso, en el protocolo y los manuales del ensayo se proporcionan instrucciones sobre la forma de minimizar y evitar la diseminación. Todos los materiales contaminados con el OMG así como los materiales restantes del OMG se eliminarán como material de riesgo biológico, según los reglamentos y procedimientos de los centros del ensayo.**

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

**Condiciones climáticas continentales típicas.**

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

**NP**



**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental (GAd-PEV)**

**El OMG no tendrá ningún impacto en el medio ambiente. Todo material contaminado o restante se inactivará antes de su eliminación.**

**1. Nombre del organismo diana (si procede)**

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

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

<b>NP</b>
-----------

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

<b>NP</b>
-----------

**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 type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: <b>NP</b>		

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

<b>NP</b>
-----------

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

**NP**

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

**NP**

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

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.)

<b>NP</b>
-----------

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

<b>NP</b>
-----------

## H. Información sobre el seguimiento (GAd-PEV)

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia del OMG puede detectarse directamente a través de ensayos moleculares, como la RCP (reacción en cadena de la polimerasa) y la SNG (secuenciación de nueva generación). Estos procedimientos se aplican durante la fabricación del OMG. En la fase de ensayo clínico, el OMG se monitorizará a través de sus efectos esperados que son inmunológicos (respuesta inmune frente a los neoantígenos específicos del PEV). Esto se logra mediante medidas farmacodinámicas periódicas (mediante análisis enzima-ligado del inmunospot (ELISpot) de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ )) utilizando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes.

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

Después del llenado de los viales con el OMG, los procedimientos que comprendan el uso del OMG se limitarán a la administración intramuscular del IMP OMG a los participantes en el ensayo. Dado el pequeño volumen de la solución de OMG y del sencillo y rápido procedimiento que se llevará a cabo, no existen riesgos importantes de propagación del OMG y el impacto en los ecosistemas será nulo puesto que el OMG no tiene capacidad de replicación. Además, todos los materiales contaminados con el OMG así como los materiales restantes del OMG se eliminarán como material de riesgo biológico, según los reglamentos y procedimientos de los centros del ensayo. El detalle y la exactitud de los procedimientos de eliminación se podrán verificar en los registros de operaciones de los centros del ensayo.

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

Los insertos personalizados procedentes de neoantígenos que el OMG exprese no serán donados al organismo receptor (humano) como procedimiento de transferencia génica clásica, pero serán los responsables de mejorar la respuesta inmunitaria contra el tumor. En el transcurso del ensayo clínico se realizará el seguimiento de este efecto mediante inmunoensayos con las muestras biológicas de los pacientes. Se han efectuado procedimientos similares en experimentos de estudios preclínicos anteriores a la implementación del programa de desarrollo clínico.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

Variable, en función de los centros del ensayo.

### 5. Duración del seguimiento

El análisis de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) ELISpot se realizará en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes en 6 momentos durante el estudio clínico NOUS-PEV-01, después de la administración del OMG. La duración total del seguimiento será de 19 semanas después de la

**administración del OMG. Se tomará un punto de referencia de control antes de la administración de OMG.**

**6. Frecuencia del seguimiento**

**En el ensayo clínico NOUS-PEV-01, la monitorización del OMG se realizará el día de la administración (semana 10) y en las semanas 13, 14, 17, 20 y 29.**

**I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos (GAd-PEV)**

**1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

**Después de la administración del OMG GAd-PEV (inyección intramuscular en el deltoides) a los pacientes del ensayo clínico NOUS-PEV-01, se cubrirá la zona de inyección con un apósito durante 30 minutos, como se indica en el manual del ensayo. Después se desechará el apósito según los procedimientos del centro del ensayo para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.**

**Procedimientos para el área de trabajo:**

- I. Uso de guantes, protección contra salpicaduras y bata quirúrgica**
- II. En caso de derrame, cubrir el derrame con papel absorbente y después aplicar un desinfectante recién preparado (habitualmente una dilución 1:0 de lejía o productos equivalentes) en papel absorbente.**
- III. Dejar que el desinfectante actúe durante un mínimo de 30 minutos.**
- IV. Recoger el papel absorbente y desecharlo en contenedores para residuos de productos biológicos de riesgo.**
- V. Cualquier material de vidrio que se haya roto deberá recogerse con pinzas y depositarse en un contenedor para desechos punzocortantes.**
- VI. Limpiar la zona del derrame con un desinfectante (etanol al 70%, Virkon o equivalente) y después quitarse y desechar los guantes de forma adecuada y lavarse las manos con jabón o algún otro producto adecuado.**

**2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

**El OMG GAd-PEV se destruirá y desechará según los procedimientos del centro del ensayo para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.**

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

**1 apósito por paciente / 1 jeringa desechable por paciente / 1 a 2 ml de producto por vial no utilizado / el menor volumen por vial como volumen residual tras la**

inyección.

3. (b) Tratamiento de residuos

**Los residuos se destruirán y desecharán según los procedimientos del centro del ensayo para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.**

**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

**En resumen, el área donde se produzca el derrame deberá secarse con papel absorbente y después desinfectarse con alcohol etílico al 70% o Virkon, o equivalente. Los materiales que se usen para limpiar el área deberán desecharse según los procedimientos locales para el tratamiento de residuos de OMG.**

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

**El área donde se produzca el derrame deberá secarse con papel absorbente y después desinfectarse con alcohol etílico al 70% o Virkon, o equivalente. Los materiales que se usen para limpiar el área deberán desecharse según los procedimientos locales para el tratamiento de residuos de OMG.**

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

NP

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

**Uso de guantes, batas de laboratorio, batas blancas y gafas para el personal expuesto. Disponibilidad de kits de protección en caso de derrame y colirios para lavado en caso de exposición accidental.**

## OMG N.2 - MVA-PEV

### A'. Información de carácter general:

#### 1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/20/15
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	31/07/2020
d) Título del proyecto:	«Ensayo de fase Ib multicéntrico, en abierto, no aleatorizado, de confirmación de dosis y con ampliación de cohortes para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de Nous-PEV, administrada junto con pembrolizumab, en pacientes afectados de melanoma cutáneo irreseccable en estadio III/IV y CPNM en estadio IV (PD-L1 $\geq$ 50 %)»
e) Período propuesto para la liberación:	Desde octubre 2020 hasta octubre 2023

#### 2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	<b>Nouscom Srl</b> , Via di Castel Romano, 100, 00128 Roma RM, Italia
-------------------------------------	---

#### 3. Definición del OMG (MVA-PEV)

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>Filo <u>Nucleocytoviricota</u>, clase Pokkesviricetes, orden Chitovirales, familia Poxviridae, género Ortopoxvirus, especie virus Vaccinia</b>
b) Identidad del OMG (género y especie) <b>Ortopoxvirus, virus Vaccinia (cepa MVA modificada genéticamente para codificar neoantígenos de tumores humanos y alterar la replicación)</b>	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: <b>La estabilidad genética del OMG (MVA-PEV), según el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III se comprueba mediante SNG.</b>	

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: <b>BE, GB, ES</b>	

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

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

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

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

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

No se prevé ningún impacto ambiental específico derivado del OMG, dado que no tiene capacidad de replicación ni diseminación, después de la administración de la
--

inyección experimental a humanos. El material experimental sobrante se destruirá de conformidad con los procedimientos nacionales y locales.



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

**1. Identificación del organismo receptor o parental**

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

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Género: <b>Ortopoxvirus</b>
iii) Especie: <b>Virus Vaccinia</b>
iv) Subespecie: <b>NP</b>
v) Cepa: <b>Virus Vaccinia modificado de Ankara*</b>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <b>NP</b>
vii) Nombre vulgar: <b>MVA</b>

**\*El virus vaccinia modificado de Ankara (MVA) es un derivado de la cepa coraalantoidea del virus vaccinia de Ankara (CVA) del virus vaccinia. Se trata de una cepa muy atenuada derivada tras más de 570 pases en fibroblastos**

embrionarios de pollo (CEF), que fue desarrollada por Anton Mayr en Alemania hacia el final de la campaña de erradicación de la viruela y utilizada en dicha campaña de vacunación masiva. La atenuación dio lugar a la pérdida de 30 kb del genoma original, incluidas secuencias que determinan la gama de organismos hospedadores. El MVA es capaz de replicarse en el citoplasma de células aviares en cultivo, pero su replicación es defectuosa en células de mamíferos y hospedadores mamíferos.

Debido a su elevado perfil de seguridad, el MVA se utiliza ampliamente como vector para vacunas contra enfermedades no causadas por poxvirus.

El esqueleto aislado del virus parental MVA utilizado para construir el OMG MVA-PEV es la prevacuna MVA 476 MG/14/78, fabricada por Bayrische Landesimpfanstalt en 1978 utilizando el entonces aprobado lote MVA 460 MG de inóculo viral (pase 271). Las antiguas vacunas derivadas del MVA para el tratamiento de enfermedades infecciosas, procedían de la misma cepa aislada.

### 3. Distribución geográfica del organismo (MVA)

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input checked="" type="checkbox"/> <b>El organismo receptor es una cepa de laboratorio, no un virus natural.</b>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	

<p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> El organismo receptor se utiliza con frecuencia como vector en investigación clínica debido a su elevado perfil de seguridad.</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p>
<p>d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?</p>	
<p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> El organismo receptor se utiliza como vector en ensayos clínicos.</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p>

**4. Hábitat natural del organismo**

<p>a) Si es un microorganismo:</p>	
<p>Agua</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>Suelo, en libertad</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>Suelo, en simbiosis radiculares de plantas</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>En simbiosis con animales</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p>Otros, (especifíquense): <b>en cultivos de células de origen aviar</b></p>	
<p>b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:</p>	

**5. a) Técnicas de detección**

<p><b>Análisis de fragmentos de restricción, RCP (reacción en cadena de la polimerasa), SNG (secuenciación de nueva generación).</b></p>
--

**5. b) Técnicas de identificación**

<p><b>RCP (reacción en cadena de la polimerasa), SNG (secuenciación de nueva generación).</b></p>
---

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

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

En caso afirmativo, especifíquese:

**El virus vaccinia humano es un agente biológico clasificado como parte del grupo 2 según la directiva comunitaria 2000/54/CE. Si bien la cepa MVA recombinante (organismo receptor) no está clasificada, se considera que pertenece al grupo 1 dado de que se trata de un virus vaccinia muy atenuado y de replicación defectuosa en células humanas, cuya gama de hospedadores a los cuales infectar es reducida y no es capaz de producir enfermedad en mamíferos.**

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
Poder patógeno en el hospedador natural: <b>no procede. El MVA no es patógeno.</b>		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: <b>El MVA no tiene un hospedero natural conocido. La replicación viral se limita a unos pocos sistemas de células hospedadoras permisivas, que en general no se encuentran en ecosistemas naturales, como por ejemplo: BHK-21 (línea celular de riñón de cría de hámster), CEF (cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo), DF-1 (línea celular de fibroblastos de embrión de pollo).</b>	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: <b>NP; el organismo se liberará únicamente como OMG.</b>	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: <b>El MVA está estrictamente circunscrito a las células hospedadoras: crece adecuadamente en células de origen aviar, pero no puede multiplicarse en</b>	

**células humanas ni en la mayor parte de otros mamíferos estudiados debido a que se han efectuado seis deleciones importantes en su genoma.**

**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 (especificuense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: **no se prevé la supervivencia del MVA dado que se encuentra únicamente en el citoplasma de la célula y no es capaz de producir partículas del vector en células humanas fuera del lugar de inoculación.**

**10. a) Vías de diseminación**

**El MVA no es capaz de replicarse en humanos.**

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

**No procede.**

**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)**

..., B/././...

**C'. Información sobre la modificación genética (MVA-PEV)**

**1. Tipo de modificación genética:**

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético

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

<b>Expresión del material insertado (neoantígenos tumorales) con capacidad de estimular la respuesta del sistema inmunitario humano después de la administración intramuscular.</b>
---

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	
A. transformación	<input type="checkbox"/>
B. electroporación	<input type="checkbox"/>
C. macroinyección	<input type="checkbox"/>
D. microinyección	<input type="checkbox"/>
E. infección	<input type="checkbox"/>
F. 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	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense) <b>Inserción de secuencias exógenas (neoantígenos tumorales humanos) mediante clonación clásica</b>	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: <b>Neoantígenos humanos identificados en el CPNM (carcinoma pulmonar no microcítico) o el melanoma</b>
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: <b>Pacientes afectados de cáncer</b>
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG <b>Epítomos de los neoantígenos del fragmento de inserción: epítomos de los neoantígenos tumorales destinados a inducir una respuesta inmunitaria contra el tumor original de los pacientes (vacuna personalizada).</b>

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): clonado en el vector viral MVA

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

**Los pequeños neoepítomos no tienen una función por sí mismos, aparte de la de inducir respuestas inmunitarias, cuando se extraen del entorno de la proteína original de la que forman parte.**



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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): <b>filo Chordata; clase Mammalia</b>
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

x) Orden y taxón superior (animales): <b>Primates, Hominidae</b>
xi) Familia (plantas): ...
xii) Género: <b>Homo</b>
xiii) Especie: <b>sapiens</b>
xiv) Subespecie: <b>NP</b>
xv) Cepa: <b>NP</b>
xvi) Cultivar/línea de reproducción: <b>NP</b>
xvii) Patovar: <b>NP</b>
xviii) Nombre vulgar: <b>humano</b>

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

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

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

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

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

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

### E'. Información sobre el organismo modificado genéticamente (MVA-PEV)

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

<p>Especifíquese:</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

**La estabilidad genética del OMG MVA-PEV se comprueba mediante SNG.**

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> <p><b>El OMG MVA-PEV es incapaz de replicarse en humanos y solo puede hacerlo en células de origen aviar. Por tanto, únicamente los riesgos insignificantes que se especifican 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 son aplicables a este OMG.</b></p>		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

<p>a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: <b>NP</b></p>
<p>b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: <b>RCP (reacción en cadena de la polimerasa) / SNG (secuenciación de nueva generación)</b></p>

## **F'. Información sobre la liberación (MVA-PEV)**

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

**Utilización en ensayos clínicos como medicamento en investigación (inmunoterapia contra el cáncer). La utilización no supondrá la liberación voluntaria en el medio ambiente del producto que no ha sido inactivado o destruido.**

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: <b>el organismo parental (MVA) es una cepa de laboratorio del virus Vaccinia. El OMG MVA-PEV se utilizará en ensayos clínicos (en seres humanos) en Europa (la solicitud se presentará a las autoridades regulatorias de España, Reino Unido y Bélgica).</b>	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): <b>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA - Hospital Clínico Universitario de Valencia</b> <b>Avenida Blasco Ibáñez, número 17, Valencia, 46010, España</b>  <b>Institut Català d'Oncologia ICO L'Hospitalet</b> <b>Av Gran Via 199-203. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 08908, España</b>  <b>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - START Madrid FJD</b> <b>Av. de los Reyes Católicos, 2, Madrid, 28040, España</b>  <b>CIOCC Hospital Universitario HM Sanchinarro</b> <b>Calle Oña, 10, Madrid, 28050, España</b>
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): NP  iii) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ):  iv) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: NP
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: NP

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <b>El MVA personalizado se administrará a cada paciente individual en un rango de dosis de 1x10<sup>8</sup> uif a 3x10<sup>8</sup> uif.</b>
---

b. Duración de la operación:

**Hasta 24 meses.**

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

**Los procedimientos en los centros del ensayo que comprendan el uso del OMG se limitarán a la administración intramuscular del IMP OMG a los participantes en el ensayo. Dado el pequeño volumen de la solución de OMG y del sencillo y rápido procedimiento que se llevará a cabo, no existen riesgos importantes de propagación del OMG. En todo caso, en el protocolo y los manuales del ensayo se proporcionan instrucciones sobre la forma de minimizar y evitar la diseminación. Todos los materiales contaminados con el OMG así como los materiales restantes del OMG se eliminarán como material de riesgo biológico, según los reglamentos y procedimientos de los centros del ensayo.**

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

**Condiciones climáticas continentales típicas.**

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

**NP**

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

**El OMG no tendrá ningún impacto en el medio ambiente. Todo material contaminado o restante se inactivará antes de su eliminación.**

**1. Nombre del organismo diana (si procede)**

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

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

<b>NP</b>
-----------

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

<b>NP</b>
-----------

**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 type="checkbox"/>	No se sabe
----	-----------------------------	------------

Especifíquese: <b>NP</b>
--------------------------

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

<b>NP</b>
-----------

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

**NP**

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

**NP**

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

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.)

<b>NP</b>
-----------

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

<b>NP</b>
-----------



## H'. Información sobre el seguimiento (MVA-PEV)

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia del OMG se puede detectar directamente mediante ensayos moleculares, como PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y NGS (secuenciación de próxima generación). Estos procedimientos se aplican durante la fabricación del OMG. En la fase de ensayo clínico, el OMG se monitoriza mediante sus efectos esperados que son inmunológicos (respuesta inmune frente a los neoantígenos específicos del PEV). Esto se logra mediante medidas farmacodinámicas periódicas (mediante interferón-gamma (INF- $\gamma$ ) ELISpot) utilizando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes.

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

Después del llenado de los viales con el OMG, los procedimientos que comprendan el uso del OMG se limitarán a la administración intramuscular del IMP OMG a los participantes en el ensayo. Dado el pequeño volumen de la solución de OMG y del sencillo y rápido procedimiento que se llevará a cabo, no existen riesgos importantes de propagación del OMG y el impacto en los ecosistemas será nulo puesto que el OMG no tiene capacidad de replicación. Además, todos los materiales contaminados con el OMG así como los materiales restantes del OMG se eliminarán como material de riesgo biológico, según los reglamentos y procedimientos de los centros del ensayo. El detalle y la exactitud de los procedimientos de eliminación se podrán verificar en los registros de operaciones de los centros del ensayo.

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

Los insertos personalizados procedentes de neoantígenos que el OMG exprese no serán donados al organismo receptor (humano) como procedimiento de transferencia génica clásica, pero serán los responsables de mejorar la respuesta inmunitaria contra el tumor. En el transcurso del ensayo clínico se realizará el seguimiento de este efecto mediante inmunoensayos con las muestras biológicas de los pacientes. Se han efectuado procedimientos similares en experimentos de estudios preclínicos anteriores a la implementación del programa de desarrollo clínico.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

Variable, dependiendo de los centros del ensayo.

### 5. Duración del seguimiento

El análisis de interferón-gamma (INF- $\gamma$ ) ELISpot se realizará en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes en 5 momentos durante el estudio clínico NOUS-PEV-01, después de la administración de MVA-PEV. Se tomará un punto de referencia de control antes de la administración de OMG. La duración total del seguimiento será de 16 semanas

**después de la administración del OMG..**

**6. Frecuencia del seguimiento**

**En el ensayo clínico NOUS-PEV-01, la monitorización del OMG se realizará el día de la administración (semana 13) y en las semanas 14, 17, 20 y 29.**

**I'. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos (MVA-PEV)**

**1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

**Después de cada administración del OMG MVA-PEV (inyección intramuscular en el deltoides, tres en total durante el ensayo) a los pacientes del ensayo clínico NOUS-PEV-01, se cubrirá la zona de inyección con un apósito durante 30 minutos, como se indica en el manual del ensayo. Después se desechará el apósito según los procedimientos del centro del ensayo para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.**

**Procedimientos para el área de trabajo:**

- I. Uso de guantes, protección contra salpicaduras y bata quirúrgica**
- II. En caso de derrame, cubrir el derrame con papel absorbente y después aplicar un desinfectante recién preparado (habitualmente una dilución 1:0 de lejía o productos equivalentes) en papel absorbente.**
- III. Dejar que el desinfectante actúe durante un mínimo de 30 minutos.**
- IV. Recoger el papel absorbente y desecharlo en contenedores para residuos de productos biológicos de riesgo.**
- V. Cualquier material de vidrio que se haya roto deberá recogerse con pinzas y depositarse en un contenedor para desechos punzocortantes.**
- VI. Limpiar la zona del derrame con un desinfectante (etanol al 70%, Virkon o equivalente) y después quitarse y desechar los guantes de forma adecuada y lavarse las manos con jabón o algún otro producto adecuado.**

**2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

**El OMG MVA-PEV se destruirá y desechará según los procedimientos del centro del ensayo para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.**

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

**3 apósitos por paciente / 3 jeringas desechables por paciente / 1 a 2 ml de producto por vial no utilizado / el menor volumen por vial como volumen**

residual tras la inyección.

3. (b) Tratamiento de residuos

**Los residuos se destruirán y desecharán según los procedimientos del centro del ensayo para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.**

**J'. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia (MVA-PEV)**

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

**En resumen, el área donde se produzca el derrame deberá secarse con papel absorbente y después desinfectarse con alcohol etílico al 70% o Virkon, o equivalente. Los materiales que se usen para limpiar el área deberán desecharse según los procedimientos locales para el tratamiento de residuos de OMG.**

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

**El área donde se produzca el derrame deberá secarse con papel absorbente y después desinfectarse con alcohol etílico al 70% o Virkon, o equivalente. Los materiales que se usen para limpiar el área deberán desecharse según los procedimientos locales para el tratamiento de residuos de OMG.**

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

NP

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

**Uso de guantes, batas de laboratorio, batas blancas y gafas para el personal expuesto. Disponibilidad de kits de protección en caso de derrame y colirios para lavado en caso de exposición accidental.**

Documento actualizado el 15 de septiembre de 2020