

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: (GAd20-209-FSP)

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/21/21
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10 de Agosto 2021
d) Título del proyecto:	Estudio abierto, multicéntrico de fase I/IIa de la vacuna genética Nous-209 para el tratamiento de tumores sólidos con inestabilidad de microsatélites.
e) Período propuesto para la liberación:	Desde Octubre de 2021 hasta Junio de 2024

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Nouscom Srl, Via di Castel Romano, 100, 00128 Roma RM, Italy
-------------------------------------	---

3. Definición del OMG

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

- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) Phylum Preplasmaviricota; Clase Tectiliviricetes, Orden Rowavirales; Familia Adenoviridae; Género Adenovirus, Especie adenovirus del gorila GAd20 (similar a los adenovirus humanos del subgrupo C).	

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)**

Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: **El OGM GAd20-209-FSP consiste en una mezcla de cuatro vectores, GAd20-209-FSP-A1, GAd20-209-FSP-A2, GAd20-209-FSP-A3 y GAd20-209-FSP-A4, cada uno de ellos derivado de un esqueleto del vector adenoviral sin capacidad para la replicación (GAd20) perteneciente al grupo C de adenovirus de los grandes simios. En cada vector se eliminan las regiones virales E1, E3 y E4 y se inserta un casete de expresión para el transgén indicado. De acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del Anexo IIIa, la estabilidad genética del OGM GAd20-209-FSP, se verifica mediante una NGS (Secuenciación de nueva generación) en cada una de las cuatro Sustancias Medicinales antes de mezclarlas para generar el Medicamento final GAd20-209-FSP.**

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: ES, IT, CZ	

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

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

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

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

**No se prevé ningún impacto ambiental específico derivado del OGM dado que el OGM GAd20-209-FSP no tiene capacidad de replicación debido a las mutaciones introducidas (deleciones de las regiones codificantes virales E1, E3 y E4) y, en consecuencia, no puede propagarse.
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, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Género: Adenovirus
iii) Especie: Adenovirus del gorila (huésped natural: Gorilla gorilla gorilla, gorila occidental de llanura)
iv) Subespecie: N/A
(i) Cepa: GAd20 (similar a los adenovirus humanos del subgrupo C)
v) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
vi) Nombre vulgar: GAd20

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

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) S.S.

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):

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: **El gorila, como huésped natural, en África**

5. a) Técnicas de detección

Análisis de fragmentos de restricción, PCR (reacción en cadena de la polimerasa), NGS (secuenciación de nueva generación)

5. b) Técnicas de identificación

PCR (reacción en cadena de la polimerasa)/ NGS (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: ninguna patología conocida en el gorila.		

8. Información sobre reproducción

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

d) Factores que afectan a la reproducción: **N/A**

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)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: **El organismo se liberará únicamente como OGM. Sin embargo, los factores relevantes que afectan a la supervivencia son los mismos tanto para el organismo parental como para el OGM derivado: el gas CO₂ y el almacenamiento por encima de -60°C.**

10. a) Vías de diseminación

A través del huésped natural (Gorila). Sin embargo, el organismo se liberará únicamente como OGM sin capacidad de replicación debido a las modificaciones efectuadas en su genoma.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Disponibilidad del huésped natural (Gorila).

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

no aplica

C. Información sobre la modificación genética

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

Expresión del material insertado (neoantígenos FSP) con capacidad de maximizar la probabilidad de inducir respuestas inmunitarias efectivas en un grupo grande y heterogéneo de pacientes.

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	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense): Recombinación homóloga (recombinación) en células SW102 de E.Coli que contienen el genoma de GAd20 clonado en una construcción BAC (cromosoma artificial bacteriano)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El GAd20-209-FSP se compone de 4 adenovirus no humanos sin capacidad para la replicación (GAd20 derivado del gorila). Cada uno de los cuatro vectores GAd20 presentes en la vacuna codifica un transgén sintético, denominado FSP-A1, FSP-A2, FSP-A3 y FSP-A4, respectivamente. Cada transgén codifica una cadena de aproximadamente 50 neoantígenos FSP (péptidos de cambio del marco de lectura) seleccionados entre los más observados habitualmente en pacientes con cáncer colorrectal, gástrico y endometrial con MSI (inestabilidad de microsatélites).</p>
--

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

El GAd20-209-FSP codifica un conjunto de 209 FSP identificados a partir de un análisis de las secuencias de tumores colorrectales, gástricos, de la unión G-E y endometriales dMMR/MSI-H en la base de datos TCGA (<https://gdc-portal.nci.nih.gov/>).

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

Los neoantígenos FSP son proteínas exógenas generadas por unas mutaciones en el cambio del marco de lectura específicas del tumor. Estas mutaciones no están presentes en el repertorio de proteínas humanas sanas y, en consecuencia, se espera que sean unos inmunógenos potentes y seguros, ya que es poco probable que induzcan respuestas de reacción cruzada contra las autoproteínas. Es de desear que la incorporación de numerosos FSP compartidos en la vacuna maximice la probabilidad de inducir respuestas inmunitarias eficaces en un grupo grande y heterogéneo de pacientes.

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. Se inserta el casete de expresión del transgén en sustitución de la delección de la secuencia E1. Se inserta un fragmento correspondiente a la proteína Orf6 de la secuencia E4 del adenovirus humano 5 en sustitución de la delección de la secuencia E4.

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): Filo Chordata; Clase Mammalia	
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

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

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: El OGM GAd20-209-FSP es incapaz de replicarse fuera de un cultivo celular permisivo dado que las regiones necesarias para la replicación se han eliminado.
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: El OGM GAd20-209-FSP es incapaz de replicarse debido a las deleciones introducidas.
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"/>
Especifíquese: El OGM GAd20-209-FSP es incapaz de replicarse debido a las mutaciones introducidas (deleción de las regiones codificantes virales E1, E3 y E4 del virus) y, en consecuencia, es incapaz de diseminarse.
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"/>
Especifíquese: El OGM GAd20-209-FSP es incapaz de replicarse debido a las deleciones introducidas, por consiguiente no posee poder patógeno.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El OGM GAd20-209-FSP consiste en una mezcla de cuatro vectores, GAd20-209-FSP-A1, GAd20-209-FSP-A2, GAd20-209-FSP-A3 y GAd20-209-FSP-A4, cada uno de ellos derivado de un esqueleto del vector adenoviral sin capacidad para la replicación (GAd20) perteneciente al grupo C de adenovirus de los grandes simios. En cada vector se eliminan las regiones virales E1, E3 y E4 y se inserta un casete de expresión para el transgén. De acuerdo con el Anexo IIIa, II, A(10), la estabilidad genética del OGM GAd20-209-FSP se comprueba mediante NGS en cada una de las cuatro sustancias medicinales antes de mezclarlas para generar el medicamento final GAd20-209-FSP.

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"/>
animales		<input type="checkbox"/>
plantas		<input type="checkbox"/>
otros		<input type="checkbox"/>

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A:

El OGM GAd20-209-FSP es incapaz de replicarse en huéspedes naturales y de diseminarse en el medio ambiente, por consiguiente, ninguno de los riesgos enumerados en el inciso 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 OGM.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: **N/A**

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

F. Información sobre la liberación

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 supondrá que no se libere voluntariamente 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: 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 OGM procede de las heces de un gorila cautivo. El OGM se está utilizando en ensayos clínicos (en seres humanos) en Estados Unidos y se utilizará en ensayos clínicos (en seres humanos) en Europa.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): La administración de GAd20-209-FSP se realizará en 4 sitios en España: <ul style="list-style-type: none">- Hospital Clinico de Barcelona Calle de Villarroel, 170 Barcelona 08036,Spain- Hospital Clínico Universitario de Valencia Av. de Blasco Ibáñez, 17 Valencia 46010 ,Spain- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Avda. Valdecilla s/n Santander,Cantabria 39008,Spain- HM Sanchinarro Centro Integral Oncológico Clara Campal Calle Oña, 10. 2 Madrid 28050,Spain
b) Área del lugar (m ²): <ul style="list-style-type: none">i) lugar real de la liberación (m²):ii) área de liberación más amplia (m²): N/A
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: N/A

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: N/A

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: **El GAd20-209-FSP se administrará a cada paciente individual en un rango de dosis de $1,88 \times 10^{11}$ pv.**

b. Duración de la operación: **Hasta 18 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 clínicos que comprendan el uso del OGM se limitarán a la administración intramuscular de este OGM a los participantes en el ensayo. No es necesario diluir el OGM antes de aplicarlo al paciente, por lo que el riesgo de diseminación del OGM en el medio ambiente es mínimo. Además, en el protocolo y en el manual de farmacia se proporcionan instrucciones sobre la forma de minimizar y evitar la diseminación. Todos los materiales contaminados con el OGM así como los materiales restantes del OGM se eliminarán como material de riesgo biológico, según los reglamentos y procedimientos de los centros clínicos.

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

Condiciones climáticas continentales típicas.

6. 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

N/A

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):	Primates, Hominidae
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	Homo
iv) Especie	sapiens
v) Subespecies:	N/A
vi) Cepa:	N/A
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	N/A
viii) Patovar:	N/A
ix) Nombre vulgar:	humano

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

N/A

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

N/A

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: N/A		

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

N/A

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: **N/A**

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: N/A

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.)

N/A

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

N/A

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia del OGM puede detectarse directamente a través de ensayos moleculares, como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y NGS (secuenciación de nueva generación). Estos procedimientos se aplican durante la fabricación del OGM. En la fase de ensayo clínico, el OGM no se monitorizará dada su incapacidad para replicarse y, en consecuencia, de diseminarse. Los estudios clínicos anteriores realizados con vectores muy similares, así como los resultados PK(Farmacocinética) no clínicos con GAd20-209-FSP, demuestran que el IMP (Medicamento en investigación) permanece principalmente localizado en el lugar de la inyección y en los ganglios linfáticos regionales de drenaje con una reducción general con el paso del tiempo.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

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

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

No Aplica

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

Variable, en función de los centros clínicos

5. Duración del seguimiento

La administración de GAd20-209-FSP GMO durará unos segundos; tras la vacunación, los pacientes deberán permanecer en la unidad durante 1 hora para su observación. GAd20-209-FSP GMO se administra 1 vez (visita 1 semana 1). A continuación, se realizará un seguimiento de los pacientes para comprobar su seguridad y tolerabilidad.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la administración del GAd20-209-FSP (visita 1, semana 1), cada paciente se someterá a 29 visitas adicionales en 83 semanas.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Después de la inyección intramuscular del OGM GAd20-209-FSP en el músculo deltoides, el punto de inyección se cubrirá con un apósito durante 30 minutos, como se indica en el manual de Farmacia. Posteriormente se desechará el apósito según los procedimientos del centro clínico para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El OGM GAd20-209-FSP se destruirá y eliminará según los procedimientos del centro clínico para el tratamiento de sustancias de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

2 apósitos por paciente / 2 jeringas desechables por paciente / 1,2 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 eliminarán según los procedimientos del centro clínico para el tratamiento de sustancias 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 un desinfectante recién preparado (generalmente una dilución 1:0 de lejía o equivalente) o bien con alcohol etílico al 70% o Virkon (o equivalente). Los materiales que se usen para limpiar el área deberán eliminarse según los procedimientos locales para el tratamiento de residuos de OGM.

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 un desinfectante recién preparado (generalmente una dilución 1:0 de lejía o equivalente) o bien con alcohol etílico al 70% o Virkon (o equivalente). Los materiales que se usen para limpiar el área deberán eliminarse según los procedimientos locales para el tratamiento de residuos de OGM.

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

N/A

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

Uso del equipo de protección individual: gafas, guantes y bata de laboratorio para el personal expuesto. Disponibilidad de kits de protección en caso de derrames y colirios para el lavado ocular en caso de exposición accidental.

**PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA
DIRECTIVA 2001/18/CE**

A. Información de carácter general: (MVA-209-FSP)

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/21/21
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10 de Agosto 2021
d) Título del proyecto:	Estudio abierto, multicéntrico de fase I/IIa de la vacuna genética Nous-209 para el tratamiento de tumores sólidos con inestabilidad de microsatélites.
e) Período propuesto para la liberación:	De Octubre de 2021 a Junio de 2024

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Nouscom Srl, Via di Castel Romano, 100, 00128 Roma RM, Italy
-------------------------------------	---

3. Definición del OMG

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

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

Filo Nucleocytoviricota Clase

Pokkesviricetes;

Orden Chitovirales Familia

Poxviridae Género Ortopoxvirus Especie

Virus Vaccinia

Identidad del OMG (género y especie) **Ortopoxvirus, Virus Vaccinia (MVA de la cepa modificado genéticamente para codificar neoantígenos de tumores humanos y alterar la replicación)**

Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: **El OMG MVA-209-FSP consiste en una mezcla de cuatro vectores, MVA-209-FSP-B1, MVA-209-FSP-B2, MVA-209-FSP-B3 y MVA-209-FSP-B4, cada uno de los cuales se deriva del ortopoxvirus atenuado de replicación defectuosa del vector de la viruela vacunoide de Ankara modificado, (MVA). De acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del Anexo IIIa, la estabilidad genética del OMG MVA-209-FSP se comprueba mediante identidad mediante la secuenciación de transgenes de cada una de las cuatro sustancias medicinales antes de mezclarlas para generar el medicamento final MVA-209-FSP.**

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: ES, IT, CZ	

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

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

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

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

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

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

b) 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: Ortopoxvirus
iii) Especie: virus Vaccinia
iv) Subespecie: NP
(ii) Cepa: Virus de la viruela vacunoide de Ankara*
v) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
vi) Nombre vulgar: MVA
*El vector de la viruela vacunoide de Ankara modificado (MVA) es un derivado de la cepa del virus Chorioallantois de la viruela vacunoide de Ankara (CVA). Se trata de una cepa altamente atenuada por más de 570 pases en fibroblastos de embrión de pollo (CEF), que fue desarrollada hacia el final de la campaña de erradicación de la viruela por Anton Mayr en Alemania y utilizada en esa campaña de vacunación masiva. La atenuación dio lugar a la pérdida de 30 kb del genoma original, incluidas las secuencias que determinan el rango del

huésped. El MVA es capaz de replicarse en el citoplasma de las células aviares cultivadas, pero presenta una replicación deficiente en las células de mamíferos y en los huéspedes mamíferos.

Debido a su perfil de seguridad de alto nivel, el MVA se utiliza ampliamente como vector para la vacunación contra enfermedades no relacionadas con los poxvirus.

El aislado del esqueleto del MVA parental utilizado para la generación del OMG MVA-209-FSP es la pre-vacuna del MVA 476 MG/14/78, fabricada en 1978 por la antigua Bayrische Landesimpfanstalt utilizando el lote de semillas de virus MVA 460 MG (pase 271) entonces aprobado. Las anteriores vacunas contra enfermedades infecciosas basadas en el MVA se basaban en el mismo aislado.

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) S.S.	<input checked="" type="checkbox"/> El receptor es una cepa de laboratorio, no un virus natural
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis 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): cultivos de células aviares	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	

5. a) Técnicas de detección

PCR (reacción en cadena de la polimerasa)/ NGS (secuenciación de nueva generación)

5. b) Técnicas de identificación

PCR (reacción en cadena de la polimerasa)/ NGS (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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------

En caso afirmativo, especifíquese: El virus vaccinia humano está clasificado como agente biológico del grupo 2 según la norma comunitaria 2000/54 /CE. Aunque la cepa recombinante del MVA (organismo receptor) no está clasificada, se considera que pertenece al grupo 1 puesto que se trata de un virus vaccinia altamente atenuado y de replicación defectuosa en las células humanas, que muestra un número limitado del rango de huéspedes a infectar. El MVA se deriva de la cepa del virus Chorioallantois de la viruela vacunoide de Ankara (CVA). La cepa atenuada pasó a llamarse MVA tras el pase 516 de la cepa del CVA en un cultivo primario de fibroblastos de embrión de pollo (CEF). Las consiguientes mutaciones genéticas que se producen en el MVA y que se han descrito en varios estudios hacen que el virus muestre una replicación defectuosa en las células humanas y sea incapaz de causar infecciones en mamíferos (Verheust, C., et al., *Biosafety aspects of modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vectors used for gene therapy or vaccination. Vaccine, 2012. 30(16): p. 2623-32.*)

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: NP. El MVA no posee poder patógeno.	

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El MVA no tiene un huésped natural conocido. La replicación del virus está restringida a unos pocos sistemas celulares hospedadores permisivos que no suelen encontrarse en los ecosistemas naturales, como: BHK-21 (línea celular renal de hámsteres bebés), CEF (cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo), DF-1 (línea celular de los fibroblastos de embrión de pollo).	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: N/A; el organismo se liberará únicamente como OMG.	
c) Modo de reproducción	
Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: El MVA está estrictamente restringido a las células hospedadoras: crece bien en las células aviares, pero no puede multiplicarse en las células humanas y en la mayoría de los otros mamíferos probados debido a las seis deleciones importantes efectuadas en su genoma.	

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>

vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense)	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:
No se prevé que el MVA sobreviva ya que se encuentra exclusivamente en el citoplasma de la célula y es incapaz de producir partículas del vector en las células humanas fuera del lugar de inoculación.

10. a) Vías de diseminación

El MVA es incapaz de replicarse en humanos.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

N/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)

N/A

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 type="checkbox"/>
iv)	Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v)	Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Expresión del material insertado (neoantígenos FSP) con capacidad de maximizar la probabilidad de inducir respuestas inmunitarias efectivas en un grupo grande y heterogéneo de pacientes.

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	
vii) transformación	<input type="checkbox"/>
viii) electroporación	<input type="checkbox"/>
ix) macroinyección	<input type="checkbox"/>
x) microinyección	<input type="checkbox"/>

xi) infección

xii) 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

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense):

inserción de secuencias foráneas (neoantígenos FSP) mediante la recombinación homóloga en células CEF infectadas

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El MVA-209-FSP está compuesto por 4 vectores MVA de ortopoxvirus atenuado con replicación defectuosa. Cada uno de los cuatro vectores MVA presentes en la vacuna codifica un transgén sintético, denominado FSP-A1, FSP-A2, FSP-A3 y FSP-A4 respectivamente. Cada transgén codifica una cadena de aproximadamente 50 neoantígenos FSP (péptidos de cambio del marco de lectura) seleccionados entre los más observados habitualmente en pacientes con cáncer colorrectal, gástrico y endometrial con MSI (inestabilidad de microsatélites).

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

El MVA-209-FSP codifica un conjunto de 209 FSP identificados a partir de un análisis de las secuencias de tumores colorrectales, gástricos, de la unión G-E y endometriales dMMR/MSI-H en la base de datos TCGA (<https://gdc-portal.nci.nih.gov/>).

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

Los neoantígenos FSP son proteínas exógenas generadas por las mutaciones del cambio de marco específicas del tumor. Estas mutaciones no están presentes en el repertorio de proteínas humanas sanas y, en consecuencia, se espera que sean unos inmunógenos potentes y seguros, ya que es poco probable que induzcan respuestas de reacción cruzada contra las autoproteínas. Es de desear que la incorporación de numerosos FSP compartidos en la vacuna maximice la probabilidad de inducir respuestas inmunitarias eficaces en un grupo grande y heterogéneo de pacientes.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

clonado en el MVA del vector viral

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): Filo Chordata; Clase Mammalia	
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

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

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El OMG MVA-209-FSP consiste en una mezcla de cuatro vectores, MVA-209-FSP-B1, MVA-209-FSP-B2, MVA-209-FSP-B3 y MVA-209-FSP-B4, cada uno de los cuales se deriva del ortopoxvirus atenuado de replicación defectuosa del vector de la viruela vacunoide de Ankara modificado, (MVA). De acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del Anexo IIIa, la estabilidad genética del OMG MVA-209-FSP se comprueba mediante identidad mediante la secuenciación de transgenes de cada una de las cuatro sustancias medicinales antes de mezclarlas para generar el medicamento final MVA-209-FSP.

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?	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A:		
<p>El OMG MVA-209-FSP es incapaz de replicarse en los seres humanos sino únicamente en las células aviarias, por consiguiente, solo los riesgos insignificantes enumerados en el inciso 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.</p>		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: **N/A**

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

F. Información sobre la liberación

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 supondrá que no se libere voluntariamente 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: El organismo parental (MVA) es una cepa de laboratorio del virus Vaccinia. El OMG se está utilizando en ensayos clínicos (en seres humanos) en Estados Unidos y se utilizará en ensayos clínicos (en seres humanos) en Europa.	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): La administración de MVA-209-FSP se llevará a cabo en 4 centros de España:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospital Clinico de Barcelona Calle de Villarroel, 170 Barcelona 08036,Spain - Hospital Clínico Universitario de Valencia Av. de Blasco Ibáñez, 17 Valencia 46010 ,Spain - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Avda. Valdecilla s/n Santander,Cantabria 39008,Spain - HM Sanchinarro Centro Integral Oncológico Clara Campal Calle Oña, 10. 2 Madrid 28050,Spain
<p>b) Área del lugar (m²): N/A</p> <p>iii) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>iv) área de liberación más amplia (m²):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: N/A</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: N/A</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El MVA-209-FSP se administrará a cada paciente individual en un rango de dosis de 1,65</p>

x10⁸ ifu.	
b)	Duración de la operación: Hasta 18 meses
c)	<p>Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>Los procedimientos en los centros clínicos que comprendan el uso del OMG se limitarán a la administración intramuscular de este OMG a los participantes en el ensayo. No es necesario diluir el OMG antes de aplicarlo al paciente, por lo que el riesgo de diseminación del OMG en el medio ambiente es mínimo. Además, en el protocolo y en el manual de farmacia 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 clínicos.</p>
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
N/A	

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)

x)	Orden y taxón superior (animales): Primates, Hominidae
xi)	Familia (plantas):
xii)	Género: Homo
xiii)	Especie: Sapiens
xiv)	Subespecies: N/A
xv)	Cepa: N/A
xvi)	Cultivar/Línea de reproducción: N/A
xvii)	Patovar: N/A
xviii)	Nombre vulgar: Humano

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

N/A

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

N/A

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: N/A		

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

N/A

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:
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.)

N/A

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

N/A

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia del OMG puede detectarse directamente a través de ensayos moleculares, como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y NGS (secuenciación de nueva generación). Estos procedimientos se aplican durante la fabricación del OMG. En la fase de ensayo clínico, el OMG no se monitorizará dada su incapacidad para replicarse y, en consecuencia, de diseminarse. Los estudios clínicos anteriores realizados con el mismo vector, así como los resultados PK (Farmacocinética) no clínicos con MVA-209-FSP ~~MVA-209-FSP~~, demuestran que el IMP (Medicamento en investigación) permanece principalmente localizado en el lugar de la inyección y en los ganglios linfáticos regionales de drenaje con una reducción general con el paso del tiempo.

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 principales 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 clínicos. La exactitud de los procedimientos de eliminación se podrá verificar en los registros de operaciones de los centros clínicos.

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

Los insertos basados en neoantígenos FSP en el OMG 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 esta actividad mediante inmunoensayos con las muestras biológicas de los pacientes.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

Variable, en función de los centros clínicos

5. Duración del seguimiento

La administración de MVA-209-FSP GMO durará unos segundos; tras la vacunación, los pacientes deberán permanecer en la unidad durante 1 hora para su observación. MVA-209-FSP GMO se administra 3 veces (visita 2-semana 4, visita 3-semana 7, visita 4-semana 10). A continuación, se realizará un seguimiento de los pacientes para comprobar la seguridad y la tolerabilidad.

6. Frecuencia del seguimiento

Después de la primera administración del GMO MVA-209-FSP (visita 2, semana 4), cada paciente se someterá a 28 visitas adicionales en 83 semanas.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Después de la inyección intramuscular del OMG MVA-209-FSP en el músculo deltoides, el punto de inyección se cubrirá con un apósito durante 30 minutos, como se indica en el manual de Farmacia. Posteriormente se desechará el apósito según los procedimientos del centro clínico para el tratamiento de residuos de riesgo biológico.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El OMG MVA-209-FSP se destruirá y eliminará según los procedimientos del centro clínico para el tratamiento de materiales de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

6 apósitos por paciente / 6 jeringas desechables por paciente / 1,2 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 eliminarán según los procedimientos del centro clínico para el tratamiento de materiales 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 un desinfectante recién preparado (generalmente una dilución 1:0 de lejía o equivalente) o bien con alcohol etílico al 70% o Virkon (o equivalente). Los materiales que se usen para limpiar el área deberán eliminarse 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 un desinfectante recién preparado (generalmente una dilución 1:0 de lejía o equivalente) o bien con alcohol etílico al 70% o Virkon (o equivalente). Los materiales que se usen para limpiar el área deberán eliminarse 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

No aplica

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

Uso del equipo de protección individual: gafas, guantes y bata de laboratorio para el personal expuesto. Disponibilidad de kits de protección en caso de derrames y colirios para el lavado ocular en caso de exposición accidental.