

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/22/12
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	16 de junio de 2022
d) Título del proyecto:	Ensayo de fase I en abierto, de escalado de dosis de BI 1831169 en monoterapia y en combinación con ezabenzimab en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos
e) Período propuesto para la liberación:	Octubre 2022 (en función de cuándo se reciba la resolución) – Junio 2025

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Boehringer Ingelheim España, S.A
-------------------------------------	----------------------------------

3. Definición del OMG

El VSV-GP es un virus de estomatitis vesicular (Vesicular Stomatitis Virus, VSV) recombinante que contiene la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (Lymphocytic Choriomeningitis Virus, LCMV) en lugar de la glicoproteína VSV-G nativa. Está diseñado para ser competente en la replicación, y su propósito es infectar, replicar y matar las células cancerosas con deficiencia de interferón. El VSV-GP no se ha diseñado para expresar productos genéticos extraños que alteren las células infectadas de forma permanente; la expresión cesa si la célula muere o el virus es eliminado por la respuesta inmunitaria del huésped.

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

Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
b) Identidad del OMG (género y especie)	
Género: <i>Vesiculovirus</i>	
Especie: <i>Virus de la estomatitis vesicular</i>	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
El vector clínico es genéticamente estable.	

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: AT, BE, DE, FR	
<p>Utilícense los siguientes códigos de país: <i>Austria AT; Bélgica BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Reino Unido GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Países Bajos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE</i></p>	

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: [EE. UU](#)
- Número de la notificación: [IND 027886](#)

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

El riesgo general del vector clínico para los seres humanos se considera bajo. El VSV-GP es un virus VSV recombinante que expresa la glicoproteína LMCV en lugar de la glicoproteína nativa VSV-G. Por lo tanto, no se clasifica como un patógeno humano. La integración viral en el genoma del huésped (la replicación viral del virus de ARN se produce en el citoplasma), así como la recombinación con otros virus, es altamente improbable. Además, tiene poca capacidad para sobrevivir fuera del huésped, ya que se inactiva con la luz solar y no se mantiene viable durante mucho tiempo en el medio ambiente.

El riesgo de infección o enfermedad en el ganado y los roedores es una preocupación teórica debido a la naturaleza del VSV de tipo salvaje (wt), cuya población de huéspedes naturales incluye el ganado vacuno, equino y porcino domesticado. La glicoproteína LCMV no presenta un riesgo adicional.

En conclusión, se espera que los riesgos para los seres humanos y el medio ambiente por la exposición al VSV-GP sean muy bajos.

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

El VSV-GP se deriva de la secuencia publicada del virus de la estomatitis vesicular (serotipo VSV-Indiana). Este VSV(wt) se describirá en las siguientes secciones.

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

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Familia Rhabdoviridae</i>
ii) Género: <i>Vesiculovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus de la estomatitis vesicular</i>
iv) Subespecie: <i>N/P</i>
v) Cepa: <i>Indiana</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>VSV</i>
vii) Nombre vulgar: <i>N/P</i>

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"/>
<p>b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:</p> <p>i) Sí <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:</p> <p style="padding-left: 80px;">Atlántico <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 80px;">Mediterráneo <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 80px;">Boreal <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 80px;">Alpino <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 80px;">Continental <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 80px;">Macaronésico <input type="checkbox"/></p> <p>ii) No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>iii) No se sabe <input type="checkbox"/></p>		
<p>c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?</p> <p style="padding-left: 40px;">SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>		
<p>d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?</p> <p style="padding-left: 40px;">SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p style="color: blue; font-size: small;">Se informa de que VSV(wt) existe exclusivamente en el hemisferio occidental. Se mantiene en nichos ecológicos estables en América Central y del Sur y en México y emerge de las zonas tropicales para causar epidemias esporádicas en climas más fríos durante los meses de verano.</p>		

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):

Los huéspedes naturales del VSV(wt) son principalmente el ganado vacuno, los caballos y los cerdos domésticos, y raramente las ovejas, las cabras y los camélidos. Tanto en condiciones de laboratorio como de campo, se ha demostrado que la infección por VSV(wt) es posible en otras especies animales, como roedores y conejos. Todavía no está claro cuál es el reservorio natural definitivo y no se han establecido los ciclos de transmisión entre los vectores y la fauna silvestre.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

No procede

5. a) Técnicas de detección

RT-PCR

5. b) Técnicas de identificación

Secuenciación

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

El VSV se asigna al grupo de riesgo 2 de acuerdo con la directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 18 de septiembre de 2000, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (séptima Directiva específica en el sentido del artículo 16, apartado 1, de la Directiva 89/391/CEE)

Según la declaración de posición del ZKBS (BVL, Alemania), el VSV se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).

Según el artículo 6 de la GTG austríaca, el VSV se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

generalmente apatógenos, la enfermedad se considera leve y autolimitada

animales	<input checked="" type="checkbox"/> Puede afectar al ganado con una enfermedad no letal autolimitada
plantas	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>

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

El VSV(wt) no se considera un patógeno humano, aunque se ha informado de que los humanos que viven en áreas enzoóticas tienen una alta tasa de seroprevalencia y de que el contacto íntimo con animales infectados puede conducir a la infección de humanos con síntomas similares a los de la gripe. Se cree que la transmisión a humanos se produce a través del contacto directo con lesiones activas o saliva que contiene VSV(wt) infeccioso. No se ha notificado que los seres humanos transmitan la infección a otros seres humanos o a los animales, aunque es probable que se produzca la transmisión a través de equipos, manos, guantes y ropa contaminados. Los veterinarios, los técnicos en sanidad animal, los cuidadores de ganado, el personal de laboratorio y otras personas que trabajan en contacto con animales infectados o con virus vivos corren un mayor riesgo. Sin embargo, la mayoría de las personas seropositivas no han tenido la enfermedad clínica o han tenido síntomas leves de la enfermedad (por lo general, una enfermedad leve similar a la gripe).

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El período de incubación en animales suele ser de dos a ocho días; sin embargo, también se han comunicado períodos de incubación más largos o más cortos. Por el contrario, se han desarrollado lesiones o fiebre en 1 a 3 días en algunos caballos y cerdos infectados experimentalmente.

El VSV se puede transmitir a los seres humanos que entran en contacto cercano con animales infectados. El período de incubación suele ser de 3 a 4 días. La manifestación clínica más frecuente es una enfermedad similar a la gripe limitada de 3 a 5 días de duración.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:
Se supone que el tiempo de generación es comparable en el ecosistema.

c) Modo de reproducción Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: **No procede**

9. Capacidad de supervivencia

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

i) endosporas

- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

El VSV se inactiva con la luz solar y no permanece viable durante períodos prolongados en el medio ambiente, excepto en lugares frescos y oscuros. Los agentes desinfectantes más habituales (alcoholes, aldehídos y detergentes) parecen ser muy eficaces para la inactivación del virus, así como la temperatura superior a 55 °C.

El VSV es susceptible a todos los desinfectantes para virus con envoltura y se inactiva con ácido cresílico al 1 %, fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5 %, HCl al 0,4 %, ortofenilfenato 14 de sodio al 2 % e hipoclorito de sodio al 1 %. Se inactivan por calentamiento (60 °C, 30 min) y pueden sobrevivir temporalmente en superficies contaminadas.

10. a) Vías de diseminación

La transmisión del VSV entre huéspedes naturales se produce a través de la picadura de flebotomos y también puede ocurrir a través del contacto directo con una lesión activa que contiene una alta concentración de virus infeccioso, pero es poco probable que esto resulte en una diseminación generalizada. Además, el virus puede propagarse a través de los bebederos, el equipo de ordeño, los piensos y las manos en el ámbito de la ganadería. El virus se inactiva con la luz solar y no permanece viable durante períodos prolongados en el medio ambiente, excepto en lugares frescos y oscuros. Sin embargo, el contacto íntimo con animales infectados puede provocar la infección de humanos con síntomas similares a los de la gripe. Todavía no está claro cuál es el reservorio natural definitivo y no se han establecido los ciclos de transmisión entre los vectores y la fauna silvestre.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No se conocen.

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)

Una búsqueda realizada en el "Registro de OMG de liberación voluntaria y ubicación en el mercado de la UE de OMG" en la página web del JRC, descubrió dos SNIFF publicados relacionados con la vacuna experimental contra el ébola VSVΔG-ZEBOV. Los números de notificación son B/DE/14/2247 y B/ES/15/09.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese): Sistema de genética inversa	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El VSV-GP es un VSV recombinante que porta la GP de LCMV en lugar de la glicoproteína VSV-G nativa. La GP del LCMV anula la neurotoxicidad incluso después de la inyección directa de dosis altas de VSV-GP directamente en el cerebro.

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)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El gen que codifica la glicoproteína WE-HPI del LCMV se insertó sin ninguna otra secuencia reguladora.</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>Véase 6 a).</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:</p> <p>La función de la glicoproteína es la unión viral a la célula huésped para mitigar la entrada viral en la célula. La sustitución de la glicoproteína VSV(wt) por la glicoproteína del LCMV anula la neurotoxicidad.</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense): Integración en el genoma de ARNmc(-)</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo, especifíquese:</p>

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Mammarenavirus</i>
iv) Especie: <i>Coriomeningitis linfocítica mammarenavirus</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Virus de la coriomeningitis linfocítica (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)</i>

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

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

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input checked="" type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
El huésped natural del LCMV es el ratón doméstico (<i>Mus musculus</i>), pero también se han comunicado infecciones en roedores mascotas y humanos (Coriomeningitis linfocítica: información del CDC).		
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí	No	No se sabe
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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:		
Se sabe que la glicoproteína WE-HPI del LCMV se une a los receptores de superficie, incluidos, entre otros, el α -dístroglicano (α DG), que es un receptor de superficie celular que se expresa de forma ubicua. Las propiedades de unión de la glicoproteína WE-HPI del LCMV y la disponibilidad de múltiples receptores alternativos hacen que exista una amplia gama de células y organismos huésped susceptibles.		

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
El LCMV se asigna al grupo de riesgo 2 de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 18 de septiembre de 2000, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (séptima Directiva específica en el sentido del artículo 16, apartado 1, de la Directiva 89/391/CEE)	
Según la declaración de posición del ZKBS (BVL, Alemania), el LCMV se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).	
Según el artículo 6 de la GTG austríaca, el LCMV se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).	

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p> <p>El VSV(wt) y el VSV-GP son susceptibles a todos los desinfectantes para virus con envoltura y se inactivan con ácido cresílico al 1 %, fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5 %, HCl al 0,4 %, ortofenilfenato 14 de sodio al 2 % e hipoclorito de sodio al 1 %. Se inactivan por calentamiento (60 °C, 30 min) y pueden sobrevivir temporalmente en superficies contaminadas.</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>Debido a la sustitución de la glicoproteína de tipo salvaje del VSV por la GP del LCMV, el tropismo se altera. El VSV-GP es incapaz de infectar neuronas.</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p>

Especifíquese:

El tropismo del VSV está mediado por la glicoproteína del VSV, que permite la infección de una amplia variedad de tipos de células eucariotas de una amplia gama de especies huésped. Este pantropismo se debe a la expresión generalizada del receptor de LDL, que sirve como principal puerto de entrada celular para el virus. Además, la glicoproteína G del VSV permite que el virus entre en las neuronas, donde la falta de respuesta al interferón conduce a una replicación viral descontrolada y a neurotoxicidad. La glicoproteína WE-HPI del LCMV se eligió para reemplazar la proteína G del VSV dado que se había descrito que no permitía la entrada a las neuronas. De hecho, se ha demostrado experimentalmente que el VSV que contiene la glicoproteína del LCMV, en lugar de la G del VSV, conduce a la anulación de la neurotoxicidad. Además, los estudios no clínicos en ratones y cerdos han demostrado que el intercambio de glicoproteínas eliminaba el riesgo de patogenicidad.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Genéticamente estable

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		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: [RT-PCR](#)

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: [Secuenciación](#)

F. Información sobre la liberación

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

El propósito de la liberación del VSV-GP en una investigación de ensayo clínico es evaluar su intervalo posológico, su seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos.

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: Liberación controlada en la Unidad de Fase I de hospital.	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <ul style="list-style-type: none">- START Madrid – Fundación Jiménez Díaz Hospital Fundación Jiménez Díaz Avenida Reyes Católicos, 2 Ensayos Clínicos Fase I, Planta 1 28040 Madrid- Clínica Universidad de Navarra Unidad Central de Ensayos Clínicos 7ª planta – II fase Avenida Pio XII, 36 31008 Pamplona
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>START Madrid – Fundación Jiménez Díaz: Habitación del hospital privada (25 m²)</p> <p>Clínica Universidad de Navarra:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hospital de día: 5 m²- Planta de hospital: 15 m² <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No se prevé la necesidad de un área de liberación más amplia.</p>

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No procede, ya que la administración solo se realizará en el hospital.

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

Con los procedimientos implementados para reducir la propagación del VSV-GP en el medio ambiente, es muy poco probable que algún animal entre en contacto directo con el virus. Los datos de los estudios en animales han indicado que la diseminación viral supone un riesgo insignificante. Sin embargo, los pacientes siguen recibiendo amplios consejos de bioseguridad, que incluyen el contacto con el ganado y los roedores, antes de ser dados de alta del centro clínico, para disminuir aún más la posibilidad de que el OMG se propague a otras especies.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Parte 1: BI 1831169 se probará en dosis de 5×10^7 , 5×10^8 , 5×10^9 y 5×10^{10} TCID₅₀.

Parte 2: BI 1831169 se probará inicialmente a un nivel de dosis menor que la dosis RP2D para el grupo correspondiente de la parte 1 en combinación con ezabenlimab.

Tanto en la parte 1 como en la parte 2, BI 1831169 se administrará 5 veces.

b. Duración de la operación:

Octubre 2022 (en función de la fecha de resolución) – Junio 2025

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

Existen estrategias adecuadas de gestión de riesgos para comunicar y minimizar los riesgos de exposición a los animales vivos, que incluyen:

- Diseño de la construcción viral (neurotoxicidad derogada)
- Control de propagación de virus o liberación no intencionada
- Precauciones de transporte
- Precauciones de administración
- Limpieza y gestión de residuos
- Comunicación de riesgos y precauciones a proveedores de atención médica y pacientes
- Se proponen actividades apropiadas para supervisar la liberación del VSV-GP

Medidas específicas para garantizar la minimización del riesgo de transmisión del virus al ganado, los roedores y el medio ambiente:

- Aislamiento del paciente durante y después del tratamiento, uso de mascarilla de grado quirúrgico durante los 10 días siguientes a cada tratamiento. Téngase en cuenta que el aislamiento durante y después del

tratamiento comprende el tiempo que el paciente permanece en el hospital para las observaciones, siempre en una habitación privada. También se espera que los pacientes eviten el contacto cercano con poblaciones vulnerables durante los 10 días siguientes a la administración, incluidas las personas con las que conviven, o que lleven una mascarilla si el contacto cercano es inevitable.

- Se proporcionan instrucciones claras al sujeto del tratamiento para que evite el contacto con animales de ganado (por ejemplo, cerdos, vacas, caballos, etc.) y roedores durante los 10 días siguientes a la administración.

Se aplicarán medidas periódicas relacionadas con los residuos de riesgo biológico según las prácticas específicas del centro. Se tomarán medidas en el centro clínico para minimizar la diseminación de los organismos modificados genéticamente al medio ambiente durante la administración al paciente, el control después de la administración, la manipulación de las muestras del paciente y la eliminación de los residuos infecciosos, todo ello de acuerdo con los protocolos y las normativas locales.

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

No aplicable (el riesgo de liberación no está relacionado con el clima de España).

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

No procede.

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): <i>Primate</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Humano</i>

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

El principal objetivo del programa de desarrollo clínico es evaluar la seguridad y tolerabilidad del VSV-GP. El VSV-GP se emplea aquí para aumentar la fuerza de la respuesta inmune del huésped contra las células tumorales.

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

Debido a la disminución del riesgo de transmisión, es poco probable que el VSV-GP se transmita a otros organismos en el medio ambiente. No obstante, los pacientes reciben consejos de bioseguridad que deben seguir en los 10 días posteriores al tratamiento, como evitar el contacto con ganado y roedores, y utilizar las medidas adecuadas de eliminación de residuos, por ejemplo, para los apósitos que estuvieron en contacto directo con el lugar de la inyección de VSV-GP.

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

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

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

Se desconocen

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

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>El VSV-GP es un virus de ARN monocatenario, que no utiliza ADN para replicarse. Dado que la replicación ocurre en el citoplasma, el genoma de ARN y el ADN del huésped humano no entran en contacto estrecho. En consecuencia, el riesgo de que los genes se transfieran del virus a los humanos se considera insignificante.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>El genoma del VSV-GP está fuertemente unido por la nucleoproteína a una estructura llamada nucleocápside. Por esta razón, es poco probable que entre en contacto o intercambie información genética con otros virus.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>La recombinación solo es probable entre virus VSV-GP. Sin embargo, en este caso la recombinación conduce a la producción de VSV-GP similares que muestran propiedades infecciosas o patógenas iguales. En consecuencia, la transferencia del gen VSV-GP se considera de bajo riesgo.</p>

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.)

Se espera que el VSV-GP sea degradado después de su administración a seres humanos por parte de vías catabólicas de proteínas endógenas y ADN. No se espera

que el virus liberado o el ARN del vector sean estables en las aguas residuales. En estudios en cerdos se pudo demostrar que el VSV-GP era apatógeno.

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

No procede.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La excreción del virus se evaluará en las siguientes muestras, recogidas de todos los pacientes que hayan recibido VSV-GP:

- Hisopos bucales,
- Hisopos nasales,
- Hisopos del centro de administración i.v./i.t.,
- Orina

Las muestras recogidas descritas anteriormente se evaluarán mediante qPCR y cultivo viral.

START Madrid-Fundación Jiménez Díaz:

El vector clínico será almacenado en la Farmacia de Fases I (en la primera planta) en un congelador. El acceso está restringido a personas autorizadas. El vector clínico será almacenado hasta el final del ensayo.

La preparación de la solución se hará en la Farmacia de Fases I y se utilizará una Cabina de Bioseguridad de Clase IIB siguiendo las instrucciones del Manual de Farmacia.

Antes y después de la preparación del OMG, la cabina se limpiará con desinfectante y alcohol de 70°. La cabina estará sin preparar otros tratamientos durante 30 minutos.

El material y los viales usados se eliminarán en contenedores biosanitarios de clase 3 para residuos de riesgo biológico.

Una vez preparadas las jeringas diluidas o sin diluir, se almacenarán en la Farmacia de Fase I, a temperatura ambiente (si la administración va a ser en los próximos minutos) o en nevera. Las jeringas preparadas se dispensarán a las enfermeras en un contenedor de plástico impermeable desechable y a través de la ventana que comunica la Farmacia de Fase I con la sala de tratamiento de la Unidad. Las jeringas serán etiquetadas con las descripciones del OMG y con la información requerida por el Manual de Farmacia.

Clínica Universidad de Navarra:

El vector viral será almacenado en el Servicio de Farmacia (ubicado en la 1ª planta del edificio IV fase). Para cada medicamento se consultará la información específica del producto, proporcionada por el promotor, en cuanto a la temperatura de conservación y condiciones de almacenamiento. Será necesario identificar el lugar de conservación (congelador) con una etiqueta de riesgo biológico. A estas zonas se restringirá el acceso al personal autorizado.

Respecto a la preparación y el transporte, la preparación se realizará en la Unidad de Farmacotecnia. El acceso a la sala se limitará al personal autorizado. Durante todo el proceso de preparación de estos medicamentos la puerta de la sala estará señalizada con el pictograma de “riesgo biológico” y la advertencia de “acceso

restringido”. Todos los procesos de dilución de medicamentos se realizarán en la cabina de flujo vertical de seguridad biológica (CFLV-SB) clase II con extracción de aire al exterior. Se seguirán los procedimientos de desinfección y descontaminación de la cabina especificados en el documento correspondiente (procedimiento FTC.MIV.GE.005). El Operador seguirá, en todo momento, las normas generales de trabajo de la Unidad de Farmacotecnia y preparaciones asépticas (procedimiento FTC.MIV.OF.001). Utilizará el equipo de protección individual (EPI) previsto para la manipulación de citostáticos y otros medicamentos peligrosos: bata, impermeable en la parte delantera y las mangas, que esté provista de puños elásticos; guantes; gorro, mascarilla y calzas.

Una vez preparado, el medicamento se introducirá en una bolsa estéril (material de acondicionamiento secundario), que será identificada con los datos del paciente, medicamento, vía administración y condiciones de conservación. En todos los casos, se seguirá los aspectos de seguridad especificados en los procedimientos FTC.MIV.OF.002 (“Manipulación de citostáticos y otros medicamentos peligrosos”) y FTC.MIV.OF.003 (“Sistemática de elaboración de citostáticos y otros medicamentos peligrosos”).

Para su almacenamiento hasta el momento de la dispensación y para el transporte por la Clínica, se introducirá la mezcla en un recipiente hermético, etiquetado con el rótulo de riesgo biológico. Se mantendrán las condiciones de temperatura exigidas por el promotor.

La dispensación se realizará de forma individualizada, para cada preparación. La dispensación se realizará lo más próxima posible (en el tiempo) al momento en el que se vaya a administrar el medicamento. Tiene por objeto evitar su almacenamiento en el lugar de administración y así mantener el mínimo número posible de lugares expuestos a la contaminación.

En la zona donde se lleva a cabo la manipulación de medicamentos de terapia génica y agentes infecciosos se dispondrá de un equipo (“kit de derrames”) que se empleará en el caso de producirse derrames accidentales. De igual manera, se dispondrá de un equipo de derrame en las Unidades de Hospitalización donde se vaya a proceder a la administración del medicamento.

Todos los residuos generados en la preparación y tras la administración del MIC se gestionarán como residuos biológicos y se destruirán finalmente por la empresa externa Consenur.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede ya que no se espera la diseminación del VSV-GP en el ambiente o en el ecosistema. No se analizarán muestras ambientales para comprobar la diseminación en el ambiente.

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

No procede, ya que el VSV-GP no puede integrarse en el genoma porque la replicación solo tiene lugar en el citoplasma.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede. No es posible definir un tamaño específico del lugar de la liberación porque VSV-GP se administrará a los pacientes en el hospital dentro del marco de un ensayo clínico.

5. Duración del seguimiento

El seguimiento del OMG tendrá lugar desde la producción hasta su destrucción en el centro o en el depósito. Se supervisará al paciente para detectar la diseminación del virus desde el día de la primera administración del tratamiento hasta la visita de finalización del tratamiento.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la administración del OMG se controlará al paciente regularmente para determinar la diseminación viral en cada visita entre el inicio del tratamiento y el final del mismo.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

START Madrid-Fundación Jiménez Díaz:

Los residuos se desechan en los contenedores negros. Se hace una limpieza exhaustiva del lugar con lejía.

Clínica Universidad de Navarra:

Todos los residuos generados se gestionarán como residuos biológicos.

La desinfección se realizará según los procedimientos internos establecidos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ver 2 a) y b)

a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los viales vacíos y los viales usados, así como los componentes del sistema de administración usados (por ejemplo, aguja de inyección, catéter y jeringa), gasas y equipo de protección individual y componentes utilizados para recoger muestras de líquidos corporales después de la administración. Equipo utilizado en la preparación del material (conectores luer-lock, tapón, agujas).

b) Tratamiento de residuos

START Madrid-Fundación Jiménez Díaz:

Los residuos se depositan en contenedores negros y después siguen el sistema de desechos biológicos, a través del Sistema de Gestión de Residuos del hospital.

Clínica Universidad de Navarra:

Los residuos serán gestionados como biológicos y serán destruidos por la empresa externa Consenur.

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 caso de autoinyección accidental del personal médico, se desinfectará el lugar de la inyección y se realizará un seguimiento del personal en caso de mostrar síntomas relacionados con la reacción inmunitaria contra el VSV-GP.

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

Después del alta del paciente, las superficies potencialmente contaminadas (por ejemplo, el equipo de baño: grifo, inodoro, lavabo, etc.), los muebles de la habitación (mesa de noche, mesa, silla, suelo, pasamanos, etc.) deben desinfectarse siguiendo los procedimientos de limpieza locales aplicables.

Todos los derrames o el material sucio se tratarán según los procedimientos estándar para el material infeccioso/contaminado.

- Inactivación: BI 1831169 es susceptible a todos los desinfectantes para virus con envoltura y se inactiva con ácido cresílico al 1 %, fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5 %, HCl al 0,4 %, ortofenilfenato 14 de sodio al 2 % e hipoclorito de sodio al 1 %. Inactivación física: BI 1831169 se inactiva por calentamiento (60 °C, 30 min). BI 1831169 sobrevive temporalmente en superficies contaminadas.
- Manejo de derrames: Informar y advertir a los compañeros en proximidad directa. Permitir que los aerosoles se asienten y, usando ropa protectora, cubrir suavemente el derrame con toallas de papel y aplicar el desinfectante apropiado, comenzando en el perímetro y avanzando hacia el centro. Esperar un tiempo de contacto suficiente antes de limpiar (30 min).

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede.

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

Si bien la liberación del OMG de los pacientes a un tercero es altamente improbable, se definen medidas preventivas para contrarrestar este caso. Es posible un diagnóstico rápido y preciso mediante mediciones por PCR, y se puede administrar un tratamiento sintomático en caso de que aparezcan síntomas similares a los de la gripe, cuando se confirme un diagnóstico positivo.