

**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/26/12
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	12/3/2026
d) Título del proyecto:	Estudio en fase I/II de KB707 inhalado en pacientes con tumores sólidos avanzados malignos que afectan a los pulmones
e) Período propuesto para la liberación:	Desde el tercer trimestre de 2026 hasta el cuarto trimestre de 2027

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Krystal Biotech, Inc. 2100 Wharton Street Pittsburgh, PA 15203 (EE. UU.)
-------------------------------------	--

**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"/>

<p>- peces <input type="checkbox"/></p> <p>- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>Género: Simplexvirus</p> <p>Especie: Alfaherpesvirus humano 1</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>La secuenciación del genoma completo de la cepa madre purificada mediante triple placa de KB707, derivada mediante clonación, y del banco de virus maestro producido a partir de ella confirmó la estabilidad genética del vector tras múltiples pases. No se espera que el vector presente inestabilidad genética, dado que el proceso de fabricación utiliza material procedente de un banco de virus maestro totalmente caracterizado y secuenciado como materia prima fundamental en cada ciclo de fabricación del medicamento.</p>

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: FR	

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: N/A	
- Número de la notificación: N/A	

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: Estados Unidos	
- Número de la notificación: NCT06228326, IND 029548	

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

KB707 es un vector viral no replicante y no integrativo basado en el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) que expresa IL-12 e IL-2, proteínas que ya se expresan endógenamente en sujetos sanos y enfermos. El riesgo de diseminación de KB707 al medio ambiente es muy bajo y el virus infeccioso no sobrevive durante períodos prolongados fuera de las células del huésped. El riesgo de diseminación en el medio ambiente a través de mecanismos distintos a la excreción, por ejemplo, la dispersión durante la mezcla o administración se considera bajo dadas las prácticas de atención clínica.

**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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Género: Simplexvirus

i) Especie: Alfaherpesvirus humano 1

ii) Subespecie:

iii) Cepa:
iv) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
v) Nombre vulgar:

### 3. Distribución geográfica del organismo

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

### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>

En simbiosis con sistemas foliares o caulinareos de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especificuense): Humanos	

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

**5. a) Técnicas de detección**

Los análisis de laboratorio rutinarios de muestras para detectar el VHS-1 suelen realizarse mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque también hay disponibles pruebas de antígenos.

**5. b) Técnicas de identificación**

Los análisis de laboratorio rutinarios de muestras para detectar el VHS-1 suelen realizarse mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque también hay disponibles pruebas de antígenos.

**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 VHS-1 de tipo natural se clasifica de forma más adecuada como Grupo de riesgo 2 de las 4 categorías de grupo de riesgo.

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

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

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

- humanos
- animales
- plantas
- otros

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

El VHS-1, de origen natural, es un patógeno humano que provoca lesiones cutáneas locales. La infección primaria se produce con mayor frecuencia en la mucosa oral (por ejemplo, el herpes labial). La infección primaria suele ser leve y autolimitada. Salvo en el caso de los recién nacidos y las personas inmunodeprimidas, la infección por VHS-1 no suele ser sistémica y se limita a las células epiteliales y a los ganglios sensoriales de la zona infectada. Dos tercios (67,4 %) de la población de la UE han dado positivo al VHS-1.

## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: todo el proceso lítico de la replicación natural del VHS-1 (desde la transducción celular hasta la producción de nuevos viriones) suele tener lugar en un periodo de 12 horas.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: igual que en el caso anterior, suele tener un ciclo de replicación de 12 horas o menos.

c) Modo de reproducción                      Sexual  N/A                      Asexual  N/A

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: Los herpesvirus están encapsulados y son muy sensibles a la deshidratación, a los disolventes lipídicos y a los detergentes suaves. Se sabe que presentan una vida media corta fuera del cuerpo humano (por ejemplo, cuando se derraman), y los estudios muestran que su estabilidad en superficies duras es inferior a 6 horas a 37 °C. El virus VHS-1 de tipo natural se inactiva fácilmente mediante disolventes lipídicos y desinfectantes, así como por exposición a pH bajo o a temperaturas elevadas, y sobrevive durante períodos cortos fuera del huésped, como lo demuestra el hecho de que normalmente se requiere contacto directo para su transmisión.

**10. a) Vías de diseminación**

El VHS-1 de tipo natural circula de forma natural en las poblaciones humanas.

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

El VHS-1 se replica en el núcleo de las células humanas infectadas, por lo que el virus necesita entrar en contacto físico con una célula humana receptiva (normalmente una célula epitelial de la orofaringe durante la infección primaria) y ser transportado hasta su interior.

**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)**

**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)              |                                     |

**2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética**

KB707, un vector basado en VHS-1 no integrador e incompetente en replicación, se modifica de la siguiente manera: (1) delección completa de múltiples genes tempranos inmediatos (IE) virales, incluido el gen IE esencial ICP4, lo que hace que el virus no se replique y sea menos citotóxico; (2) inclusión de dos copias de IL12 humana de longitud completa y optimizada por codones y una secuencia de

poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina; e (3) inclusión de una copia de IL2 humana de longitud completa y optimizada .

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 checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Plásmido.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El plasmido es un vector de clonación que se utiliza habitualmente en bacterias.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: ampicilina	

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los plásmidos contienen regiones sin codificar del genoma del VHS-1 que flanquean los loci ICP22 e ICP4 para permitir la recombinación homóloga, mediante la eliminación de las secuencias codificantes de los genes virales y la inserción de los transgenes humanos.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense): la transfección y la infección combinadas se utilizan para inducir la recombinación homóloga.

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)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Un constructo de IL12 humano, junto con un constructo de IL2 humano.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Todas las partes de los constructos se generaron sintéticamente.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: Los elementos constitutivos del inserto en el OMG permiten la expresión persistente de un ARNm estable y traducible en las células transducidas. Los ADNc de IL12 e IL2 codifican las proteínas diana (IL-12 e IL-2 humanas) necesarias para iniciar las vías inmunitarias antitumorales.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

1. Indíquese si 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 checked="" 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): Para los ADNc de IL2 e IL12, el orden es de primate.
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Para los ADNc de IL2 e IL12 el género es homo.
iv) Especie: Para los ADNc de IL2 e IL12 la especie es sapiens.
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: En el OMG solo se utiliza una secuencia promotora procedente de este donante, y la secuencia en sí no supone ningún riesgo para la salud humana ni para el medio ambiente.	

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?
--



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: Los productos vectoriales del promotor se pueden detectar mediante la qPCR utilizando conjuntos de cebadores/sondas específicos de la cadena principal modificada (es decir, que no existen en la naturaleza).
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Las pruebas de identificación se pueden completar mediante qPCR como se describió anteriormente, pruebas de expresión transgénica (ya que la IL-12 y la IL-2 humanas no están codificadas endógenamente por VHS-1) y/o secuenciación de ADN (el genoma completo de KB707 se ha secuenciado mediante secuenciación del genoma completo [WGS] cuantitativa).

### F. Información sobre la liberación

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

<p>La inmunoterapia, o el tratamiento dirigido al sistema inmunitario, mediante el uso de citocinas humanas como la interleucina (IL)-12 y la IL-2, ha demostrado ser muy prometedora para reducir la carga tumoral. Como citocina proinflamatoria, la IL-12 se produce principalmente por las células que presentan antígenos activadas (es decir, los macrófagos y las células dendríticas), que a su vez estimulan el aumento de la producción de interferón-<math>\gamma</math> (IFN<math>\gamma</math>) por parte de los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales (NK). El IFN<math>\gamma</math> es capaz de iniciar la apoptosis de las células tumorales, regular al alza la presentación de antígenos de las células tumorales e inducir la actividad tumoricida de los macrófagos, entre otros efectos. La IL-2 es una citocina monomérica producida principalmente por los linfocitos T activados y los linfocitos NK. Para estas células, la IL-2 envía señales, a menudo de manera autocrina, para estimular el crecimiento celular, la división y la función efectora. En lo que respecta a las células T, la señalización de IL-2 tras la activación o el reconocimiento del antígeno es necesaria para una expansión clonal óptima y la regulación al alza de las vías antiapoptóticas.</p> <p>Los tratamientos sistémicos recombinantes con IL-12 e IL-2 se han estudiado anteriormente como tratamiento contra el cáncer, y la IL-2 obtuvo la aprobación de</p>
--

la FDA como tratamiento para el carcinoma de células renales y el melanoma. Aunque se ha observado cierta eficacia al utilizar estas proteínas, esta se ve eclipsada por las toxicidades asociadas tras la exposición sistémica a niveles elevados de proteína recombinante. Equilibrar una dosificación efectiva y al mismo tiempo mitigar la toxicidad sistémica presenta un obstáculo importante para los tratamientos con las proteínas recombinantes IL-12 e IL-2. Por lo tanto, un sistema de administración más específico y localizado podría inclinar la balanza de manera eficaz para sortear estas limitaciones, lo que daría lugar a un nuevo tratamiento que proporcionaría altos niveles locales de citocinas en el microambiente tumoral con una exposición sistémica y toxicidades asociadas limitadas. KB707 es un vector basado en el VHS-1, no integrador y sin capacidad de replicación, que ha sido diseñado para administrar proteínas IL-12 e IL-2 humanas funcionales y de longitud completa en el microambiente tumoral específico del paciente para una expresión local sostenida de la proteína.

El OMG está destinado a ser administrado en condiciones controladas en el entorno clínico (por ejemplo, hospitales, clínica ambulatoria de atención oncológica).

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 VHS-1 de tipo natural es un virus común que circula en humanos en el ámbito comunitario. El OMG se administrará a los pacientes exclusivamente en el ámbito clínico, como se mencionó anteriormente	

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

- a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos aprobados.

Nombre de la organización	Dirección	Ciudad
Hospital Universitario HM Sanchinarro START Madrid - Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC)	Calle Ona 10	Madrid
Hospital San Pedro - START Rioja	Calle Piqueras 98	Logroño
Hospital HM Nou Delfos - START Barcelona	Avinguda De Vallcarca 151	Barcelona
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - START-Madrid	Avenida de Los Reyes Católicos 2	Madrid
Hospital Clínico Universitario de Valencia	Avenida Blasco Ibañez 17	Valencia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Calle del Doctor Esquerdo 46	Madrid
Hospital Universitario La Paz	Paseo de La Castellana 261	Madrid
MD Anderson Cancer Center Madrid-Hospiten	Calle de Arturo Soria N 270	Madrid
Hospital Universitario Puerta De Hierro De Majadahonda	Calle de Manuel De Falla 1	Majadahonda

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos aprobados. El área de los centros clínicos varía.

i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No procede

ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): No procede

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: KB707 se preparará con una dilución doble como se describe en el Manual de farmacia. Se administrarán tres ml de 10 <sup>9</sup> PFU por dosis.
b. Duración de la operación: Se estima que la nebulización dura menos de 30 minutos (sin embargo, puede ser más corta o más larga dependiendo del patrón respiratorio del sujeto).  Según el fabricante, en promedio, se necesitan 6 minutos para nebulizar 3,0 ml.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:  El potencial de diseminación de KB707 al medio ambiente a través de la liberación de aerosoles fugitivos durante la nebulización se mitiga mediante el uso del sistema de nebulización con aplicador bucal con válvula y filtro anti-bacteriano/viral. El filtro con aplicador bucal se diseñó para su uso en pacientes con COVID-19 con el fin de reducir el riesgo de transmisión viral al personal sanitario durante la administración de tratamientos nebulizados y mostró una eficacia mínima del 99,99 %. La probabilidad de que el KB707 cause efectos adversos en el medio ambiente y sus posibles consecuencias son insignificantes. Además, el VHS-1 no penetra la barrera cutánea de la piel intacta; por lo tanto, en el improbable caso de que el KB707 se diseminara hacia el exterior, no sería posible la transducción de la piel intacta en contactos

cercanos o personas ajenas. Se han adoptado las medidas adecuadas para minimizar cualquier liberación del producto al medio ambiente, y el riesgo de liberación accidental o involuntaria se mitiga mediante un riguroso protocolo de desinfección y medidas de contención.

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

KB707 se prepara y administra en interiores.

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

Se han realizado subestudios de muestreo ambiental para analizar el riesgo de exposición secundaria en varios programas clínicos de inhalación del promotor. Hasta la fecha, no se ha detectado ningún virus infeccioso en ninguna de las muestras ambientales tomadas tras la administración de la dosis, lo que concuerda con lo que cabría esperar según los datos publicados sobre la liberación de aerosoles fugitivos del nebulizador Aerogen Solo.

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

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

Tras su inhalación en humanos, KB707 transduce localmente las células del sujeto. Tras entrar en la célula, la cápside viral es transportada por los microtúbulos (MT) utilizando proteínas de transporte MT, como la dineína, hasta llegar al núcleo, donde se deposita el genoma viral. Una vez en el núcleo, el genoma episomal recluta la maquinaria transcripcional del huésped para iniciar la expresión de los transgenes humanos IL12 e IL2. Las transcripciones resultantes permiten la producción de proteínas IL-12 e IL-2 humanas de longitud completa que se secretan extracelularmente, donde sirven para estimular la expansión de las células inmunitarias y las funciones efectoras para mediar en el reconocimiento y la eliminación de tumores.

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

El VHS-1 no tiene otro reservorio animal natural distinto del del ser humano y no infecta plantas.

**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

El OMG se administrará en condiciones controladas en el entorno clínico y, debido a su naturaleza transitoria como consecuencia de las modificaciones genéticas subyacentes, no puede establecerse en el medio ambiente.

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: No procede; no hay casos documentados en las publicaciones científicas de recombinación in vivo entre el VHS-1 y los seres humanos, a pesar de que entre el 60 % y el 70 % de la población humana ha estado expuesta al virus.

b) De otros organismos al OMG: No procede; la recombinación homóloga en el genoma del VHS-1 requiere altos niveles de identidad genética alrededor de cualquier lugar de recombinación, lo que no es habitual en otros organismos.

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

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

Los herpesvirus están encapsulados y son muy sensibles a la deshidratación, a los disolventes lipídicos y a los detergentes suaves. Se sabe que presentan una vida media corta fuera del cuerpo humano (por ejemplo, cuando se derraman), y los estudios muestran que su estabilidad en superficies duras es inferior a 6 horas a 37

°C. El virus VHS-1 de tipo natural se inactiva fácilmente mediante disolventes lipídicos y desinfectantes, así como por exposición a pH bajo o a temperaturas elevadas, y sobrevive durante períodos cortos fuera del huésped, como lo demuestra el hecho de que normalmente se requiere contacto directo para su transmisión. Por lo tanto, no se considera que la capacidad de supervivencia del KB707 fuera del huésped suponga un riesgo para el medio ambiente.

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

Los participantes a los que se les haya administrado el OMG volverán a la clínica al día siguiente de recibir la primera dosis para una visita de seguridad. Posteriormente, volverán a la clínica cada tres semanas para recibir la dosis correspondiente. Se realizará una visita de seguridad al finalizar el tratamiento, 30 días después de que el participante haya recibido la última dosis del OMG. Además, se realizarán contactos de seguimiento cada 90 días para evaluar la supervivencia.

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

No procede

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

No procede

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

No procede

### 5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento de los participantes a intervalos regulares a lo largo del estudio, así como durante los 30 días posteriores a la última dosis administrada. El seguimiento se lleva a cabo mediante la observación y la toma de datos físicos, constantes vitales y analíticas de seguridad en las visitas programadas en el centro periódicamente.

### 6. Frecuencia del seguimiento

Se realizará un seguimiento de los participantes al día siguiente de recibir la primera dosis. Posteriormente, se les realizará un seguimiento cada tres semanas, así como 30 días después de recibir la última dosis. Además, se realizará un seguimiento de la supervivencia mediante comunicaciones cada 90 días.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Después de preparar el KB707, se limpiarán todas las superficies que puedan haber estado en contacto con el KB707. El controlador USB, el cable y el adaptador de CA/CC de Aerogen (no los deseche) deben limpiarse con una toallita con etanol al 70 %. No esterilizar en autoclave, no sumergir ni rociar líquido directamente sobre el controlador.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Después de preparar el KB707, se limpiarán todas las superficies que puedan haber estado en contacto con el KB707 y tratar todos los derrames de KB707 con un producto que contenga el ingrediente activo de alcohol isopropílico al 70 %, lejía, amonio cuaternario o peróxido de hidrógeno (se pueden utilizar agentes adicionales que sean eficaces contra el VHS-1), se deben seguir los tiempos de contacto recomendados por el fabricante. Desechar el material que pueda haber estado en contacto con el KB707 como residuo biológico peligroso.

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

Aerogen Solo, Aerogen Ultra, aplicador bucal, filtro y viales del Producto en investigación

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Una vez finalizada la administración, todas las piezas del nebulizador (Aerogen Solo, Aerogen Ultra, aplicador bucal y filtro) deben desecharse en un recipiente para residuos biológicos peligrosos.

Deseche todo lo que pueda haber estado en contacto con el Producto en investigación en el recipiente para residuos biológicos.

## 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

Los derrames deben secarse con materiales absorbentes y luego tratarse con un agente virucida eficaz contra el VHS-1 (mencionado anteriormente) según las especificaciones del producto. Aísle la zona del derrame y tome otras medidas según la política local del centro.

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

*Véase arriba.*

### 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

El VHS-1 no tiene otro reservorio animal natural distinto del del ser humano y no infecta plantas.

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

Las personas expuestas deben informar de una exposición accidental al proveedor de salud ocupacional del centro, si procede según la normativa local, y pueden solicitar atención médica y/o vigilancia según sea necesario.

Aunque no se prevé debido a la naturaleza no replicante del KB707, el herpes activo debe tratarse con un antiviral, a criterio del investigador.