

**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/25/33
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 03/09/2025
d) Título del proyecto: Ensayo de fase I, abierto, de escalado de dosis de BI 3923948 en monoterapia y en combinación con un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-PD-1 en pacientes con tumores sólidos avanzados, irresecables y/o metastásicos.
e) Período propuesto para la liberación: del 9 de enero de 2026 al 12 de febrero de 2032.

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: Boehringer Ingelheim International GmbH
---

**3. Definición del OMG**

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

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Vesiculovirus* / Especie: *Vesicular stomatitis Indiana virus*

El BI 3923948 es una variante del BI 1831169 que expresa carga. El BI 3923948 es un virus de la estomatitis vesicular (Vesicular Stomatitis Virus, VSV) recombinante y quimérico, portador de la glucoproteína de envoltura (GP) de la cepa WE-HPI no neurotrópica y visceral del virus de la coriomeningitis linfocítica (Lymphocytic Choriomeningitis Virus, LCMV), un arenavirus en una versión optimizada por codones, en lugar de la glucoproteína natural (G). Además de la glucoproteína, el BI 3923948 expresa dos proteínas de carga inmunoestimuladora. La información genética de estas dos proteínas se insertó en el genoma para reforzar el concepto de activación de las células inmunitarias residentes en el cáncer. No se detectaron variantes preocupantes durante la atenuación según el proceso de fabricación del BI 3923948. Las variantes del número de pases relevantes solo aparecen en frecuencias alélicas bajas cercanas al umbral de detección de variantes.

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

No

En caso afirmativo, indique el código del país: FR, DE, SE

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

Sí

No

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

No

En caso afirmativo:

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

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

El riesgo general del vector clínico BI 3923948 para los seres humanos, los animales y el medio ambiente se considera bajo. Los virus parentales VSV y LCMV se clasifican en el grupo de riesgo 2, con una patogenicidad limitada para los seres humanos. El BI 3923948 tiene escasa capacidad para sobrevivir fuera del hospedador. La replicación viral se produce en el citoplasma, sin integración en el genoma del hospedador y con un potencial de recombinación mínimo. Las modificaciones genéticas no aumentan la patogenicidad ni la toxicidad del vector clínico. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas garantizan un control inmediato y la eliminación completa del virus. Los datos históricos sobre seguridad obtenidos en estudios clínicos con VSV parental respaldan su perfil de seguridad. Las estrategias de gestión de riesgos evitan la liberación accidental de BI 3923948 al medio ambiente. Los estudios sobre la excreción y la biodistribución del BI 1831169 (el virus sin las cargas inmunoestimuladoras) en ratones, perros, conejos y cerdos muestran un riesgo mínimo de excreción y transmisión viral. La transmisión de humanos a animales es poco probable debido a la baja excreción del virus y a las medidas de gestión de riesgos. Los estudios de patogenicidad en el ganado revelan un riesgo insignificante incluso en especies susceptibles. Se espera que los riesgos para el medio ambiente y las personas derivados de la exposición al BI 3923948 sean mínimos. Durante los ensayos clínicos se implantarán medidas de gestión de riesgos para reducir al mínimo la exposición.

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

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

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

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Mononegavirales/ Rhabdoviridae family</i>
ii) Género: <i>Vesiculovirus</i>
iii) Especie: <i>Vesicular stomatitis virus</i>
iv) Subespecie:
v) Cepa: Indiana
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): VSV
vii) Nombre vulgar:

**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) No

iii) No se sabe

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

Sí  No

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

Sí  No

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):

El BI 3923948 se deriva de la secuencia del virus de la estomatitis vesicular liberada (VSV de serotipo Indiana). La existencia de VSV natural se ha notificado exclusivamente en el hemisferio occidental. Se conserva en nichos ecológicos estables en América Central, América del Sur y México y emerge de las zonas tropicales para causar epidemias esporádicas en climas más frescos durante los meses de verano. Entre los huéspedes naturales primarios del VSV natural se

incluyen el ganado, por ejemplo, vacas, caballos y cerdos domesticados y, en raras ocasiones, ovejas, cabras y camélidos. Es endémico en el continente americano. Se ha demostrado, tanto en laboratorio como en condiciones reales, que es posible la infección por VSV natural en otras especies animales, como roedores y conejos. Aún no se conoce con certeza cuál es el reservorio natural de huéspedes definitivo y no se han establecido ciclos de transmisión entre los vectores y la fauna salvaje. Hasta la fecha, no se ha notificado VSV en Europa.

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

Sí

No

**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 virus tipo Indiana de la estomatitis vesicular se asigna al grupo de riesgo 2 según la DIRECTIVA 2000/54/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO del 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (Séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE).

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

(2) ES: Según la DIRECTIVA 2000/54/CE (RD 664/1997), el virus tipo Indiana de la estomatitis vesicular se asigna al grupo de riesgo 2.

(3) FR: Francia ha clasificado el virus tipo Indiana de la estomatitis vesicular de acuerdo con el «Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes spécifiquequement» del «Haut Conseil des Biotechnologies» como grupo de riesgo 1 (BSL 1).

(4) SE: Suecia ha clasificado el virus tipo Indiana de la estomatitis vesicular de acuerdo con el reglamento AFS 2018:4 de la Agencia Sueca de Conocimientos Especializados en el Entorno Laboral como grupo de riesgo 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

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.

Para el ser humano: generalmente apatógeno, la enfermedad se considera leve y autolimitada. Para los animales: puede afectar al ganado, con una enfermedad autolimitada y no letal.

(1) Patogenicidad: el VSV se considera un patógeno no humano. En las regiones endémicas (los continentes americanos), infecta al ganado, como vacas, caballos y cerdos, y causa una enfermedad leve autolimitada. La infección en seres humanos se ha caracterizado en regiones enzoóticas con cursos leves o asintomáticos, con confirmación serológica de una infección previa. La transmisión se produce principalmente a través de insectos hematófagos como los simúlidos, los flebótomos, los mosquitos *Aedes* y los mosquitos *Culicoides*.

(2) Posible activación de virus latentes (provirus): no se muestra y no se espera para el VSV.

(3) Capacidad de colonizar otros organismos: no se espera una colonización más allá de la fase de infección aguda y autolimitada del hospedador por el VSV. No existe un curso crónico o latente de la infección, ni una supervivencia y propagación del VSV fuera de un hospedador.

## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El ciclo de replicación viral en células infectadas es de aproximadamente 6-24 horas. El periodo de incubación en animales es normalmente de entre 30 horas y 6 días; sin embargo, también se han notificado periodos de incubación más largos o más cortos. Por el contrario, las lesiones o la fiebre se desarrollan en 1-3 días en algunos caballos y cerdos infectados experimentalmente. El VSV se puede transmitir a seres humanos que están en contacto estrecho con animales infectados. El periodo de incubación más frecuente es de entre 3 y 4 días. La manifestación clínica más común es una enfermedad tipo gripal limitada de 3 a 5 días de duración.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: En las células tumorales humanas, el tiempo de replicación del VSV es de unas 6-24 horas.

c) Modo de reproducción                      Sexual                       Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

(1) Como virus, el VSV depende de la célula hospedadora y del estado funcional y metabólico de la célula.

(2) El VSV es muy sensible a las respuestas antivirales innatas de las células infectadas y adyacentes, lo que provoca la detención de su propagación y diseminación en el tejido. Las células tumorales humanas suelen mostrar deficiencias en dichas respuestas antivirales, y el VSV puede propagarse selectivamente en dichos tejidos tumorales sin infectar a las células sanas.

(3) El VSV depende de la temperatura, con una capacidad de replicación limitada fuera de un intervalo de temperaturas de 28-37 °C.

**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)  Mononegavirales no persistentes

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El VSV tiene una capacidad de supervivencia reducida fuera de un hospedador. El VSV se inactiva con la luz solar y no permanece viable durante largos periodos en el medio ambiente, excepto en lugares fríos y oscuros. Los agentes desinfectantes comunes (alcoholes, aldehídos y detergentes) son muy eficaces para la inactivación del virus, así como la temperatura superior a 55 °C.

**10. a) Vías de diseminación**

La transmisión del VSV entre hospedadores naturales se produce a través de la picadura de los flebótomos y también puede ocurrir por contacto directo con una lesión activa que contenga una alta concentración de virus infeccioso, pero es poco probable que esto derive en una diseminación generalizada. Además, el virus puede

diseminarse a través de los abrevaderos, el equipo de ordeño, los piensos y las manos en la cría de animales de ganadería. Las heces, la orina y la leche no se consideran infecciosas. No se han notificado casos de transmisión por biopartículas suspendidas en el aire. El virus se inactiva con la luz solar y no permanece viable durante largos periodos en el medio ambiente, excepto en lugares fríos y oscuros. Sin embargo, el contacto íntimo con animales infectados puede provocar la infección de seres humanos con síntomas de tipo gripal. Aún no se ha definido un reservorio natural de hospedadores y no se han establecido los ciclos de transmisión entre los vectores y la fauna salvaje. Es importante destacar que no hay indicios documentados de transmisión entre personas.

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

El VSV no es estable fuera de una célula hospedadora más allá de un corto periodo de tiempo. La diseminación requiere células hospedadoras permisivas. El VSV es muy susceptible a la inactivación por luz ultravioleta y a la neutralización química (productos químicos desinfectantes, como etanol o isopropanol) y la neutralización térmica (60 °C y más). En consecuencia:

Factores que limitan la diseminación: (1) ausencia de células hospedadoras permisivas; (2) luz solar y condiciones de sequedad; (3) calor; (4) procedimientos de higiene.

Factores que favorecen la diseminación: (1) presencia de células hospedadoras permisivas con respuestas antivirales defectuosas, como las células tumorales; (2) contacto muy cercano con el hospedador infectado.

#### **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)**

Se han probado variantes del VSV en numerosos ensayos clínicos en Europa, EE. UU. y Canadá para su uso como terapia oncolítica o vectores de vacunas. En 2019, una vacuna contra el virus del Ébola basada en el VSV, VSV-ZEBOV (ERVEBO®), recibió la autorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA). Los cambios genéticos del VSV-ZEBOV son similares a los realizados con el BI 1831169 modificado genéticamente. A partir de una búsqueda realizada en el «Registro de Liberación Intencional y Comercialización en la UE de Organismos Modificados Genéticamente (OMG)» en la página web del Centro Común de Investigación (Joint Research Centre, JRC), se descubrieron dos formatos resumidos de información para notificación (Summary Notification Information Format, SNIFF) publicados relacionados con la vacuna experimental contra el virus del 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)	

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

El BI 3923948 es un virus de la estomatitis vesicular (VSV) recombinante diseñado para transportar la glucoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) en lugar de la glucoproteína G del VSV nativa. Además, se modifica para incluir dos genes de carga inmunoestimuladores de origen humano. El intercambio de la glucoproteína G del VSV por la glucoproteína GP del LCMV reduce de manera significativa la infección neuronal, incluso cuando se inyectan dosis altas del BI 1831169 relacionado directamente en el cerebro. Se considera que las cargas inmunoestimuladoras mejoran la presentación cruzada de antígenos tumorales liberados por las células moribundas infectadas y optimizan la funcionalidad de los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor.

#### 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 (especifiquense):
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, (especifiquense) 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, (especifiquense)

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, (especifiquense)

Las células renales embrionarias humanas HEK293 se transfectaron con plásmidos auxiliares de expresión para las proteínas VSV (VSV-N, VSV-P, VSV-L) y para una polimerasa T7 optimizada por codones. Además, las células se cotransfectaron con un plásmido que contenía el ADNc viral del BI 3923948 completo. Debido a la actividad citosólica de la polimerasa T7, el ADNc viral puede convertirse en ARN viral y el genoma ARNmc(-) es amplificado por las proteínas virales transcritas a partir de los plásmidos auxiliares. Las partículas infecciosas pueden ensamblarse con las proteínas estructurales virales transcritas por la polimerasa a partir del genoma viral ARNmc(-) incipiente. No se incluirá ningún residuo de plásmido en el virus recién generado.

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

a) Composición del fragmento de inserción: El gen que codifica la glucoproteína WE-HPI del LCMV se insertó sin ninguna otra secuencia reguladora.

Se insertó un gen de fusión sintética de las cargas inmunoestimuladoras como unidad de transcripción independiente.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Secuencia de GP del LCMV generada sintéticamente y con codón optimizado y cargas inmunoestimuladoras.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG  
La función de la glucoproteína es la adhesión viral a la célula hospedadora para facilitar la entrada viral en la célula. La sustitución de la glucoproteína G del VSV por la glucoproteína GP del LCMV anula la neurotoxicidad. Las cargas están diseñadas para mejorar la presentación cruzada de los antígenos tumorales liberados por las células moribundas infectadas y optimizar la funcionalidad de los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifiquense):  Integración en el genoma ARNmc(-)

La secuencia de GP del LCMV reemplaza la secuencia de codificación de la glucoproteína G del VSV. El gen de fusión sintética de las cargas inmunoestimuladoras se insertó entre la GP del LCMV y el gen L del VSV.

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 checked="" 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):
Otros ( especifíquense)	

**2. Nombre completo**

i) Orden y taxón superior (animales): Bunyvirales ( <i>glucoproteína del LCMV/primates (proteínas de carga)</i> )
ii) Familia (plantas): Arenaviridae ( <i>glucoproteína del LCMV/Hominidae (proteínas de carga)</i> )
iii) Género: <i>Mammarenavirus (glucoproteína del LCMV/Homo (proteínas de carga)</i> )
iv) Especie: <i>Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus (glucoproteína del LCMV/Homo sapiens (proteínas de carga)</i> )
v) Subespecie:
vi) Cepa: non neurotropic strain WE-HPI ( <i>glucoproteína del LCMV/No procede (proteínas de carga)</i> )
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV)/ <i>humano</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"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input 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:		
<u>GP del LCMV</u>		
El hospedador natural del LCMV es el ratón doméstico ( <i>Mus musculus</i> ), pero también se han notificado infecciones de roedores domésticos y seres humanos (coriomeningitis linfocítica; información de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC] de Estados Unidos). Se sabe que la glucoproteína WE-HPI del LCMV se une a receptores de superficie, entre ellos, el $\alpha$ -dístroglicano ( $\alpha$ DG), que es un receptor de superficie celular que se expresa de forma ubicua. Las propiedades de unión de la glucoproteína WE-HPI del LCMV y la disponibilidad de múltiples receptores alternativos hacen que exista una amplia gama de células y organismos hospedadores susceptibles. Se prevé que se conserve el amplio tropismo del VSV, a excepción de las células sanguíneas y las neuronas.		
<u>Cargas inmunoestimuladoras</u>		
Las cargas son de origen animal y se han diseñado para mejorar la inducción de la muerte celular inmunogénica y la funcionalidad de la inmunidad antitumoral inducida.		

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 no neurotrópico se asigna al grupo de riesgo 2 según la DIRECTIVA 2000/54/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO del 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (Séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE).

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

(2) ES: La Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) española ha considerado que las medidas de seguridad según el grupo de riesgo 2 (BSL 2) son apropiadas para el OMG en su conjunto, sin clasificar por separado el organismo parental y el organismo portador del inserto.

(3) FR: Francia ha clasificado el virus de la coriomeningitis linfocítica no neurotrópico de acuerdo con el «Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes spécifique» del «Haut Conseil des Biotechnologies» como grupo de riesgo 2 (BSL 2).

(4) SE: Suecia ha clasificado el virus de la coriomeningitis linfocítica no neurotrópico de acuerdo con el reglamento AFS 2018:4 de la Agencia Sueca de Conocimientos Especializados en el Entorno Laboral como grupo de riesgo 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

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El índice de reproducción del BI 3923948 está atenuado en comparación con el del VSV.

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: Debido a la sustitución de la glucoproteína del VSV por la GP del LCMV, se altera el tropismo. El BI 3923948 es incapaz de infectar a las neuronas. El OMG BI 3923948 también muestra atenuación general. Los estudios preclínicos han demostrado que, en comparación con el VSV, el BI 1831169, una variante del BI 3923948 que no expresa carga, no es excretado por los cerdos infectados y no provoca las lesiones típicas en las membranas mucosas.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El tropismo del VSV está mediado por la glucoproteína del VSV (glucoproteína G del VSV), lo que permite la infección de una gran variedad de tipos de células eucariotas de una amplia gama de especies hospedadoras. Este pantropismo se debe a la expresión generalizada del receptor de LDL, que es el principal puerto de entrada celular para el virus. Además, la glucoproteína G del VSV permite que el virus penetre en las neuronas, donde la falta de respuesta del interferón conduce a una replicación vírica incontrolada y a neurotoxicidad. Se eligió la glucoproteína WE-HPI del LCMV para sustituir a la proteína G del VSV, ya que se había especificado que no permite penetrar en las neuronas. De hecho, se demostró experimentalmente que el VSV que contiene la glucoproteína del LCMV en lugar de la glucoproteína G del VSV conduce a la anulación de la neurotoxicidad. Además, estudios no clínicos realizados tanto en ratones como en cerdos demostraron que el intercambio de las glucoproteínas 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

No

No se sabe

En caso afirmativo:

- a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?
- animales
- plantas
- otros

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

#### 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 BI 3923948 en una investigación de ensayo clínico es evaluar su rango de dosis, seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral en pacientes con tumores sólidos avanzados irsecables y/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

No

En caso afirmativo, especifíquese: Liberación controlada en un centro clínico de fase I. El BI 3923948 es un virus generado en un laboratorio, no tiene entorno natural. El VSV parental se encuentra en zonas enzoóticas en los continentes americanos.

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

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

ES#1: Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

c/Villaroel 170 esc 4, planta 3 (Inther Unit), 08036 Barcelona

ES#2: Hospital Clínico Universitario de Valencia

Av. Blasco Ibáñez, 17. EDIFICIO INCLIVA 3ª planta habitación Ecoguiada. 46010, Valencia, España

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): ES#1: 370m<sup>2</sup> y ES#2: 32m<sup>2</sup>.

i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): ES#1: 5-6 m<sup>2</sup> (sala aislada) y ES#2: 17 m<sup>2</sup> (sala aislada)

ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): ES#1 y ES#2: No se prevé la necesidad de un área de liberación más amplia.

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

No procede, ya que solo se administrará en la clínica.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Con los procedimientos aplicados para reducir la propagación del BI 3923948 al medio ambiente, es muy poco probable que algún animal entre en contacto directo con el virus. Los datos obtenidos en estudios con animales indican que la excreción del virus supone un riesgo insignificante. Sin embargo, los pacientes siguen recibiendo un extenso asesoramiento sobre bioseguridad, como evitar el contacto con los animales durante los 10 días posteriores a cada tratamiento, 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: El BI 3923948 se administrará a los participantes del estudio en varias dosis como sustancia única y en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 en un entorno hospitalario controlado. No está previsto que se libere al medio ambiente.

b. Duración de la operación: La administración durará aproximadamente 60 minutos.

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

1. Se han establecido estrategias adecuadas de gestión de riesgos para comunicar y minimizar los riesgos de exposición al ganado vivo, entre ellas:
  - (1) Diseño de la construcción viral (neurotoxicidad anulada).
  - (2) Control de la propagación del virus o de su liberación involuntaria.
  - (3) Precauciones de transporte.
  - (4) Precauciones de administración.
  - (5) Limpieza y gestión de residuos.
  - (6) Comunicación de riesgos y precauciones a los prestadores de asistencia sanitaria y a los pacientes.
  - (7) Propuesta de actividades adecuadas para controlar la liberación del BI 3923948.
2. Las medidas específicas para garantizar la minimización del riesgo de transferencia del virus al ganado, los roedores y el medio ambiente son:
  - (1) Preparación, aplicación y seguimiento del OMG solo por parte de personal debidamente formado conforme a las instrucciones de preparación y administración.
  - (2) Aislamiento del paciente durante y después del tratamiento, mientras esté en la clínica; se debe cubrir la boca y la nariz con un pañuelo desechable de un solo uso al toser o estornudar y usar una mascarilla de grado quirúrgico durante los 10 días siguientes a cada tratamiento si el paciente recibió una inyección intratumoral dentro de la zona orofaríngea. Debe tenerse en cuenta

que el aislamiento durante y después del tratamiento abarca el tiempo que el paciente permanece en el hospital en observación y en una habitación privada. También se espera que los pacientes eviten el contacto estrecho con poblaciones vulnerables durante los 10 días siguientes a la administración, incluidas las personas con las que conviven, o que usen mascarilla si el contacto estrecho es inevitable.

- (3) Se darán instrucciones claras al participante que reciba el tratamiento para que evite el contacto con ganado (por ejemplo, cerdos, vacas, caballos, etc.) y roedores durante los 10 días posteriores a la administración.
- 3. Se aplicarán medidas regulares relacionadas con los residuos de riesgo biológico según las prácticas específicas del centro. Se tomarán medidas en el centro clínico para reducir al mínimo la liberación de los OMG al medio ambiente durante la administración al paciente, el control tras la administración, la manipulación de muestras de pacientes y la eliminación de residuos infecciosos, todo ello según los protocolos y normativas locales.

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

No procede

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

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

El objetivo principal es evaluar la seguridad y la tolerabilidad del BI 3923948. El BI 3923948 se replica en las células tumorales y provoca su lisis, lo que libera antígenos específicos del tumor y desencadena indirectamente una respuesta inmunitaria sistémica contra el cáncer. La respuesta antiviral suprimirá la infección por VSV en las células normales sanas. Cabe esperar una reacción al tratamiento en forma de reacción fisiológica a la aplicación del virus, como fiebre leve y linfopenia temporal. Debido a las respuestas antivirales, la actividad del BI 3923948 se limita a unos pocos días en los pacientes tratados. No se espera un curso crónico ni latente del virus.

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

Debido al riesgo reducido de transmisión, es poco probable que el BI 3923948 se transmita a otros organismos del medio ambiente. No obstante, a los pacientes se les proporciona asesoramiento sobre bioseguridad que deben seguir en los 10 días posteriores al tratamiento, como evitar el contacto con el ganado y los roedores, y durante el tiempo que reciben el BI 3923948, como mantener cubiertas las heridas y los puntos de inyección, y utilizar medidas adecuadas de eliminación de residuos, por ejemplo, en el caso de esparadrapos que estuvieron en contacto directo con el punto de inyección.

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

Puesto que el BI 3923948 solo puede propagarse en tejidos con defensas antivirales deterioradas, como el tejido tumoral, no es de esperar que se establezca en otro ecosistema.
---

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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>El BI 3923948 es un virus de ARN monocatenario, que no utiliza ADN para replicarse. Dado que la replicación se produce en el citoplasma, el genoma del ARN y el ADN del hospedador humano no entran en estrecho contacto. Por consiguiente, el riesgo de transferencia de genes del virus al ser humano se considera insignificante.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG: La transferencia de genes por recombinación entre virus VSV se ha notificado solo en condiciones experimentales (p. ej., recombinación por <i>Copy-Choice</i>) y no en la vida real. Por lo tanto, la transferencia de genes se considera insignificante.</p>

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: La recombinación solo es probable entre virus VSV-GP. Sin embargo, la recombinación en este caso conduce a la producción de VSV-GP similares que presentan las mismas propiedades infecciosas o patógenas. En consecuencia, la transferencia de genes del VSV-GP se considera de bajo riesgo.

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 BI 3923948 se degrade tras su administración a seres humanos por vías catabólicas endógenas de proteínas y ADN. No se espera que el virus excretado o el ARN del vector sean estables en aguas residuales. En estudios con cerdos, se pudo demostrar que el BI 1831169, un virus relacionado sin genes de carga, 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

El OMG BI 3923948 será objeto de estricta supervisión, administración y monitorización en el marco de un ensayo clínico. Se examinará a los participantes de acuerdo con el calendario definido en el protocolo para farmacocinética (FC), farmacodinámica (FD), seguridad y eficacia. La gestión del OMG dentro del ensayo clínico sigue los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) locales. Se obtendrán muestras biológicas de los pacientes (hisopos, muestras de orina y sangre) y se analizarán para detectar la posible presencia del virus mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa inmediata (real-time polymerase chain reaction, rtPCR) y TCID<sub>50</sub>.

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

La excreción del virus se evaluará en las siguientes muestras, obtenidas de todos los pacientes: bucal, nasal y punto de administración. Las muestras obtenidas se evaluarán mediante un ensayo basado en qRT-PCR validado y, si es necesario, mediante un ensayo de infectividad basado en células apto.

### 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 hará un seguimiento del paciente para detectar la excreción del virus desde el día de la primera administración del tratamiento hasta la visita de fin del tratamiento.

### 6. Frecuencia del seguimiento

La excreción de virus del BI 3923948 en sujetos se evaluará en diferentes puntos temporales durante el tratamiento y 26 días después del último tratamiento.

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

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

Para ambos Hospitales (ES#1 y ES#2): Todos los residuos generados se gestionarán como residuos biológicos. La desinfección se realizará de acuerdo con el procedimiento interno establecido.

Los residuos se desecharán en los contenedores negros GIII. La limpieza del box la realizará el equipo de limpieza del hospital siguiendo el protocolo del hospital y teniendo en cuenta el fármaco administrado.

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

Consulte el punto 3 a continuación.

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

Viales vacíos y viales usados, así como los componentes usados del sistema de administración (por ejemplo, aguja de inyección, catéter y jeringa), gasas y equipo de protección individual y componentes usados para obtener muestras de fluidos corporales tras la administración. Equipo utilizado en la preparación del material (conectores *luer-lock*, tapón, agujas). La cantidad de residuos se estima en hasta 0,5 kg por paciente.

### **3. (b) Tratamiento de residuos**

Para ambos Hospitales (ES#1 y ES#2): los residuos se depositan en contenedores negros G III y después siguen el sistema de desechos biológicos, a través del Sistema de Gestión de Residuos del hospital.

## 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 seguirán los procedimientos locales para lesiones por pinchazo de aguja. Se realizará un seguimiento del personal en caso de síntomas relacionados con una reacción inmunitaria contra el BI 3923948. El personal expuesto accidentalmente cumplirá las mismas normas de higiene y limitaciones de contacto que los pacientes que reciban el OMG BI 3923948. Esto incluye restricciones de contacto con ganado y pacientes inmunodeprimidos durante 10 días. También se hará un seguimiento del personal expuesto accidentalmente para detectar la presencia del virus en hisopados del lugar de la inyección y en muestras de sangre mediante un ensayo validado basado en qRT-PCR y, si es necesario, mediante un ensayo de infectividad basado en células apto.

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

Tras el alta del paciente, las superficies potencialmente contaminadas (por ejemplo, el equipamiento del cuarto de baño: grifo, inodoro, lavabo, etc.), el mobiliario de la habitación (mesilla de noche, mesa, silla, suelo, pasamanos, etc.) deben desinfectarse siguiendo los procedimientos de limpieza locales pertinentes y respetando los protocolos del centro para las unidades de aislamiento infeccioso.

Cualquier derrame o material contaminado se manipulará según los procedimientos estándar para material infeccioso/contaminado.

- Inactivación: el BI 3923948 sobrevive temporalmente en superficies contaminadas. El VSV tiene el potencial de supervivencia más prolongada a baja temperatura (4 °C) en líquidos y demostró hasta 48 h de supervivencia en superficies secas. El BI 3923948 es sensible a los desinfectantes para virus con envoltura más habituales y se inactiva por exposición a formalina al 1 %, hipoclorito de sodio al 10 % y otros disolventes orgánicos (como dióxido de cloro, etanol al 70 %, glutaraldehído al 2 %, carbonato de sodio al 2 %, hidróxido de sodio al 4 % y desinfectantes yodóforos al 2 %). Inactivación física: el BI 3923948 se inactiva por calentamiento (60 °C, 30 min.).

*Para la región de la UE: el BI 3923948 es susceptible a los desinfectantes habituales para virus con envoltura. Se utilizará un desinfectante con etanol al 70 % (por ejemplo, Bacillol AF) y se aplicará de manera que se reduzca al mínimo la generación de biopartículas suspendidas en el aire. Todos los materiales que entren en contacto con el agente derramado se desinfectarán o esterilizarán en autoclave. Inactivación física: el BI 3923948 se inactiva por calentamiento (60 °C, 30 min.).*

Se puede encontrar información relativa a la eliminación del OMG en la siguiente referencia: Zimmer, B., Summermatter, K., & Zimmer, G. (2013). Stability and inactivation of vesicular stomatitis virus, a prototype rhabdovirus. *Veterinary Microbiology*, 162(1), 78–84. Este documento contiene una referencia sobre la inactivación del virus a 60 °C.

- Manipulación de derrames: informe y avise a los compañeros que se encuentren cerca. Deje que las biopartículas suspendidas en el aire se asienten y, con ropa protectora, cubra con cautela el derrame con toallas de papel y aplique el desinfectante adecuado; comience por el perímetro y trabaje hacia el centro. Espere 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

Aunque la liberación del OMG de los pacientes a terceros es muy improbable, se han definido medidas preventivas para contrarrestar esa posibilidad; es posible un diagnóstico rápido y preciso mediante mediciones de PCR, y se puede administrar tratamiento sintomático en caso de que aparezcan síntomas de tipo gripal, cuando se confirme un diagnóstico positivo. Se hará un seguimiento de los pacientes que participen en el estudio de acuerdo con el protocolo y se evaluarán, realizará el seguimiento y notificarán los acontecimientos adversos desde el punto de vista clínico de acuerdo con los procedimientos especificados en el protocolo.