

**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/26/09
c)	Fecha del acuse de recibo de la notificación: 03/03/2026
d)	Título del proyecto: “Ensayo clínico Fase IIa, de un solo brazo, unicéntrico, abierto y de prueba de concepto, que evalúa el aumento de la frecuencia de dosificación de zabilugene almadenorepvec (VCN-01) en combinación con gemcitabina y nab-paclitaxel (GnP), en pacientes con cáncer de páncreas metastásico de nuevo diagnóstico (VIRAGE2)”
e)	Período propuesto para la liberación: Del 01/06/2026 al 01/04/2027 aproximadamente

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Theriva™ Biologics, SL C/Torrent de Can Ninou, naves 5-6 08150, Parets del Vallès (Barcelona) España

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐

- mamíferos	☐
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

Familia: Adenoviriae

Género: Mastadenovirus

Especie: Adenovirus humano serotipo 5 (HAd5)

El OMG (VCN-01) es un adenovirus oncolítico, competente de replicación y selectivo de células tumorales. VCN-01 expresa de forma selectiva un enzima humano degradador de la matriz extracelular tumoral (hialuronidasa) y su genoma contiene cuatro modificaciones genéticas adicionales respecto a la cepa salvaje HAd5.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

En general, los virus de doble cadena de ADN, como los adenovirus, suelen ser muy estables. Datos epidemiológicos demuestran que la circulación del HAd5 durante más de 40 años en la población no ha producido cambios en su estructura genómica, como tampoco los ha producido su pasaje en el laboratorio durante 39 años o el co-cultivo forzado con otros serotipos.

Los adenovirus genéticamente modificados son generalmente estables genéticamente siempre y cuando el tamaño de su genoma no exceda el 105% del tamaño del genoma del adenovirus salvaje. Genomas más grandes hacen que el virus crezca más lentamente, y sufra reordenaciones espontáneas que resultan en la pérdida de secuencias de ADN no esenciales, normalmente los transgenes. En pacientes inmunodeprimidos, se ha descrito la recombinación entre adenovirus de los subgrupos B1 y E (este mecanismo parece jugar un papel importante en la evolución de nuevas cepas con distintas propiedades inmunogénicas para estos serotipos), pero en esta población nunca se han podido aislar hasta la fecha adenovirus recombinantes del subgrupo C como HAd5.

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:	

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: España - Número de la notificación: B/ES/13/05 ; B/ES/13/04 ; B/ES/22/18	

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: Estados Unidos (USA) - Número de la notificación: B/ES/22/18	

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

De acuerdo con los siguientes motivos, la probabilidad de que VCN-01 se vuelva persistente e invasor en hábitat natural es baja: • VCN-01 está diseñado para ser selectivo de replicación y por lo tanto se espera que se propague únicamente en células cancerosas humanas. • La probabilidad de transmisión horizontal de los adenovirus humanos salvajes y recombinantes a otras especies del hábitat es muy baja debido a su alta especificidad de especie. • La estabilidad genética de VCN-01 se ha confirmado y no se espera que éste revierta al virus salvaje, ni que cambie sus interacciones con el medio. • La probabilidad de movilización de VCN-01 por coinfección con la cepa salvaje es muy improbable porque a pesar de que las infecciones adenovirales son endémicas, la incapacidad de amplificación de VCN-01 en tejidos no tumorales minimiza sustancialmente el riesgo de coinfección. Sin embargo, en caso de producirse la coinfección, y por tanto un evento de transcomplementación entre virus, el resultado sería una infección idéntica a la infección del virus parental HAd5, ya que VCN-01 no presenta una patogenicidad incrementada respecto al virus HAd5. Adicionalmente, la mayor parte de la población es seropositiva para anticuerpos anti-adenovirus neutralizantes. La infección adenoviral es básicamente asintomática, auto-limitante y restringida a determinados tejidos permisivos. • VCN-01 y en general todos los adenovirus, son virus no integrativos, por lo que la posibilidad de integración de ADN viral en el genoma del huésped es despreciable. No se han descrito nunca efectos adversos asociados a dicha presencia de genomas a largo plazo. • Dada la poca probabilidad de infectar sujetos no tratados intencionalmente, y la nula replicación de VCN-01 en células de sujetos no afectados de cáncer, se considera despreciable la posibilidad que haya diseminación de VCN-01 al medio a partir de terceras partes. • Se tomarán las medidas necesarias para evitar la diseminación del OMG fuera del

lugar de la liberación.

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): [Adenoviridae](#)

ii) Género: [Mastadenovirus](#)

iii) Especie: [Adenovirus humano salvaje del serotipo 5 \(HAd5\)](#)

iv) Subespecie: [Adenovirus del tipo C](#)

v) Cepa:

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):

vii) Nombre vulgar: [HAd5](#)

3. Distribución geográfica del organismo

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

Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐												
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: Aproximadamente el 70% de la población humana es seropositiva para el adenovirus humano tipo 5 (HAd5) <table style="margin-left: 40px; width: 60%;"> <tr><td>Atlántico</td><td>☒</td></tr> <tr><td>Mediterráneo</td><td>☒</td></tr> <tr><td>Boreal</td><td>☒</td></tr> <tr><td>Alpino</td><td>☒</td></tr> <tr><td>Continental</td><td>☒</td></tr> <tr><td>Macaronésico</td><td>☒</td></tr> </table> ii) No ☐ iii) No se sabe ☐			Atlántico	☒	Mediterráneo	☒	Boreal	☒	Alpino	☒	Continental	☒	Macaronésico	☒
Atlántico	☒													
Mediterráneo	☒													
Boreal	☒													
Alpino	☒													
Continental	☒													
Macaronésico	☒													
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 radicales de plantas	☐
En simbiosis con sistemas foliares o caulinare de plantas	☐
En simbiosis con animales	☐

Otros , (especifíquense):

HAd5 no se encuentra en ecosistemas naturales ya que necesita células humanas para activarse. La especificidad del HAd5 hace que únicamente sea capaz de replicar en células humanas. También se ha descrito que las ratas algodóneras (*Sigmodon hispidus*), los cerdos (*Sus scrofa*), los chimpancés (*Pan troglodytes*) y también algunos tipos de hámster (*Mesocricetus auratus*) son semi-permisivos para la replicación del adenovirus humano, pero hasta la fecha no se ha detectado presencia de adenovirus de forma natural en estas especies.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: **NO aplica**

5. a) Técnicas de detección

La detección de partículas físicas se efectúa por PCR cuantitativa (qPCR) a partir del ADN obtenido del tejido/órgano a testar, y usando oligonucleótidos que amplifican una región no codificante del genoma del virus.

La detección de partículas infectivas se realiza a partir de ensayos funcionales tipo “plaque assay” (de capacidad de generación de calvas en monocapas de células humanas in vitro), anti-hexon o TCID50 (50% Tissue Culture Infective Dose).

5. b) Técnicas de identificación

La identificación específica de un adenovirus concreto se consigue analizando la presencia ADN genómico viral por técnicas de amplificación por PCR con oligonucleótidos de secuencia definida complementaria y mediante análisis de restricción del ADN purificado.

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:

En cuanto a la clasificación del riesgo, el HAd5 está clasificado como agente biológico con un nivel de bioseguridad de tipo 2.

Un agente biológico del grupo 2 se describe como aquél que puede causar una enfermedad en el hombre y puede suponer un peligro para los trabajadores, siendo poco probable que se propague a la colectividad y existiendo generalmente profilaxis o tratamiento eficaz.

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.

El HAd5 salvaje es un virus humano con un nivel de biopeligrosidad de grupo 2. Las infecciones por HAd5 son mayoritariamente asintomáticas, pero pueden causar enfermedades del sistema respiratorio, ocular y gastrointestinal, especialmente en niños. Las infecciones por adenovirus generalmente son autolimitantes y asintomáticas a pesar de la prueba virológica y serológica de infección, y solo alrededor del 45% de las infecciones se manifiestan por enfermedad. Los signos y síntomas habituales de infección pueden incluir fiebre, congestión nasal, rinitis, amigdalitis, faringitis, adenopatía cervical, tos con o sin otitis media y diarrea. El periodo de incubación de la enfermedad es de 2 a 14 días. La mayoría de la población es seropositiva para adenovirus, y entre ellos los adenovirus del grupo C son los más ampliamente extendidos lo que provoca que cualquier infección adenoviral sea fácilmente neutralizada.

A diferencia de los retrovirus y los lentivirus, los adenovirus son virus no integrativos. Hasta la fecha, no se ha observado transmisión de línea germinal de material genético de adenovirus a la descendencia incluso con una vía de administración que fuerce la entrada del virus en las gónadas y que sea capaz de infectar células no germinales.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:	
No procede.	
El HAd5 no se encuentra en ecosistemas naturales. Sólo se encuentra en células humanas.	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:	
No procede.	
c) Modo de reproducción	Sexual ☐ Asexual ☐
No procede	
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 (especifiquense)	☐
No procede		

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los adenovirus son virus muy estables en el medio ambiente, pero pueden ser inactivados efectivamente por calor (> 56 °C). El calentamiento a 56 °C durante 30 min; 60 °C durante 2 min y la esterilización en autoclave inactivará al virus impidiendo su capacidad infectiva. El HAd5 es susceptible al hipoclorito de sodio al 1 %, glutaraldehído al 2 %, ácido peracético (1000 ppm), dodecilsulfato de sodio (SDS) al 0,25 % y geles para manos a base de alcohol (1 propanol al 30 % o etanol ≥55%, v/v). El título infeccioso se inactiva rápidamente mediante la exposición a cualquiera de los biocidas anteriores.

10. a) Vías de diseminación

El adenovirus humano de tipo salvaje entra en su huésped vía el tracto respiratorio o los ojos, mediante aerosoles generados por los individuos afectados (por estornudos o expectoraciones). La transmisión de adenovirus también puede producirse por contacto con la saliva, o por la vía oral-fecal. De acuerdo con la Agencia de Salud Pública de Canadá, la inhalación de 5 partículas infecciosas de adenovirus (serotipo 4) puede causar enfermedad en individuos libres de anticuerpos séricos contra este serotipo; y la dosis infecciosa para adenovirus serotipo 7 es superior a 150 unidades formadoras de calvas en forma de gotas nasales. Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha informado un umbral de dosis infecciosa claro para el serotipo 5.

Las infecciones adenovirales son normalmente autolimitantes. Los estudios con vacunas vivas basadas en adenovirus han demostrado que después de la administración entérica, se produce transmisión, presumiblemente por la vía oral-fecal, pero dicha transmisión requiere un contacto físico íntimo. La infección por contacto casual después de la administración entérica es altamente improbable, incluso con la forma salvaje/nativa del adenovirus. Aunque otras especies animales han demostrado ser semipermisivas para la replicación de adenovirus humanos (cerdos, ratas algodóneras, hámster sirio y chimpancés), además de los humanos, no existe una infección efectiva de otros huéspedes.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Véase apartado anterior.

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)

Las modificaciones genéticas del organismo receptor HAd5 que dan lugar a la generación del OMG VCN-01 han sido previamente notificadas y se ha obtenido la autorización de liberación voluntaria en España para distintos estudios clínicos. Los números de notificación para estos estudios clínicos son los siguientes:

B/ES/13/04; B/ES/13/05; B/ES/22/18; B/ES/15/15 y B/ES/18/14

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| i) Inserción de material genético | ☒ |
| ii) Eliminación de material genético | ☒ |
| iii) Sustitución de una base | ☐ |
| iv) Fusión celular | ☐ |
| v) Otro (especifíquese) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

VCN-01 es un adenovirus oncolítico derivado de HAd5 diseñado para el tratamiento de tumores desmóticos. Su genoma contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales humanas, lo que resulta en una potente capacidad de eliminación de tumores humanos.

Las cuatro modificaciones genéticas respecto a la cepa salvaje del organismo receptor HAd5 son: 1) la inserción de un promotor tumor-específico que inhibe la expresión de proteínas virales en células normales, 2) la mutación en $\Delta 24$ del gen E1A que impide que el virus replique en células normales, 3) la sustitución del dominio KKTK de la proteína de la fibra del adenovirus por RGDK, que reduce la llegada de virus al hígado y le confiere de más biodisponibilidad para llegar al tumor, 4) inclusión de una unidad de transcripción del gen de la hialuronidasa, enzima degradadora de la matriz extracelular que hace aumentar la diseminación intratumoral del virus y favorece la permeabilidad de la quimioterapia dentro del tumor.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí ☒

No ☐

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 ☐	No ☒
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	☐
bacteriófago	☐
virus	☐
cósmido	☐
Elemento de transposición	☐
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 ☐	No ☐
Resistencia a los antibióticos	☐
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	☐
ii) electroporación	☐
iii) macroinyección	☐
iv) microinyección	☐
v) infección	☐

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 ☐

ii) microinyección ☐

iii) macroencapsulación ☐

iv) macroinyección ☐

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El HAd5 nativo ha sido modificado insertando 4 modificaciones independientes:

Composición del inserto	Origen	Función previa
Promotor sintético específico de tumor compuesto por 4 cajas de unión al factor de transcripción E2F-1 humano y 1 caja de unión a Sp-1	Sintético	Controla la expresión de la proteína viral E1A: inhibe la expresión de proteínas virales en células normales y restringe la expresión de E1A y la activación de la replicación viral en células tumorales (que tienen altos niveles de E2F-1 activo).
Mutación $\Delta 24$ (eliminación de 24 pb en el gen E1A)	No aplica	Inhibe que la proteína viral E1A se una a pRb y libera el factor de transcripción E2F, por lo que VCN-01 no puede activar la replicación viral en células normales.
90RGDK93 sustitución de 90KKTK93 en la proteína de fibra de adenovirus	Sintético	Tales aminoácidos están involucrados en la interacción de adenovirus con proteoglicanos de sulfato de heparina de la membrana celular. La sustitución de 90RGDK93 reduce la captación hepática después de la administración sistémica, lo que mejora la biodisponibilidad del virus y aumenta la infectividad del tumor.
Inserto de un casete de expresión para el ADNc de hialuronidasa de esperma humano (PH20)	Sintético (promotor y señales) Humano (cDNA)	Expresa una enzima degradadora de matriz que permite reducir la presión del líquido intersticial, lo que facilita la propagación de agentes terapéuticos durante el tratamiento (como la quimioterapia), potenciando así la distribución intratumoral del adenovirus oncolítico y mejorando su actividad terapéutica.

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

Véase apartado anterior 6a)

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

Véase apartado anterior 6a)

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

- en un plásmido libre ☐

- integrado en el cromosoma ☐

- Otros especifiquense): [Integrados en el genoma del HAd5](#)

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	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense): Sintéticos	

2. Nombre completo

i)	Orden y taxón superior (animales): Primates
ii)	Familia (plantas): Hominidae
iii)	Género: Homo
iv)	Especie: Homo sapiens
v)	Subespecie: Homo sapiens sapiens
vi)	Cepa: No procede
vii)	Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii)	Patovar: No procede
ix)	Nombre vulgar: Especie humana

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	☐
	animales	☐
	plantas	☐
	otros	☐
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
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 ☐	No ☒
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

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 HAd5 es un adenovirus humano capaz de replicarse en todas las células epiteliales humanas, sin embargo, el OMG VCN-01 ha sido diseñado para restringir su capacidad replicativa a células tumorales humanas, limitando notablemente su capacidad replicativa.
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí ☒ No ☐ No se sabe ☐ Especifíquese: El OMG VCN-01 es defectivo para la replicación en células normales humanas, por lo tanto, sólo se replica en el contexto de células tumorales humanas. No genera patogenicidad de vías respiratorias típica del HAd5.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La línea celular utilizada para propagar VCN-01 es la línea celular A549, que se seleccionó porque no tiene homología de secuencia con el genoma viral. Además, se confirmó que el Master Cell Bank estaba libre de contaminantes virales, incluido HAd5 mediante qPCR contra la proteína E1A. Así, se minimiza el riesgo de recombinación entre el OMG y el HAd5 durante el proceso de fabricación. El método de elección para determinar la estabilidad genética de un OMG es un ensayo de bioamplificación en células no permisivas. De esta manera se comprobó la estabilidad genética del genoma de VCN-01 en condiciones de alta presión selectiva. Adicionalmente, a lo largo del proceso de producción se comprueba la secuencia del DNA viral correspondiente a las cuatro modificaciones genéticas de VCN-01 en distintos pasos del proceso (material vírico de partida, Master Viral Seed Stock, Purification and Harvest, Purified Harvest y producto terminado). Además, la estabilidad genética es propiamente un parámetro que se evalúa como parte de las especificaciones a nivel de Purified Harvest, tal y como recomienda la Farmacopea Europea.

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 El conjunto de alteraciones genéticas que contiene VCN-01 reduce de forma substancial su patogenicidad en comparación con HAd5. De hecho, VCN-01 únicamente replica y elimina las células constituyentes de los tumores humanos y deja intactas los tejidos sanos del organismo humano. Con ello también se reduce la capacidad de colonización (restringiéndose a tumores) y elimina sus propiedades alérgicas.	

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El ADN del OMG puede ser detectado en el medio ambiente utilizando métodos de PCR cuantitativa.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Secuenciación de ADN. La identidad de VCN-01 se analiza a nivel de ADN genómico viral por PCR y análisis de restricción del ADN viral purificado con un conjunto de enzimas de restricción definidos.

F. Información sobre la liberación

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

El OMG VCN-01 se liberará siguiendo las medidas de seguridad y de minimización de riesgos ya autorizadas para estudios clínicos previos con el mismo OMG. El OMG VCN-01 será administrado en pacientes con cáncer de páncreas metastásico de nuevo diagnóstico que no hayan sido previamente tratados para este cáncer, en el contexto del estudio clínico P-VCNA-004: “Ensayo clínico Fase IIa, de un solo brazo, unicéntrico, abierto y de prueba de concepto, que evalúa el aumento de la frecuencia de dosificación de zabilugene almadenorepvec (VCN-01) en combinación con gemcitabina y nab-paclitaxel (GnP), en pacientes con cáncer de páncreas metastásico de nuevo diagnóstico (VIRAGE2)”. La administración será intravenosa y la preparación de la solución de infusión se realizará en la farmacia hospitalaria. La administración se realizará en condiciones controladas en una sala adecuada del hospital. La liberación de VCN-01 se realizará por personal hospitalario específico y con la formación necesaria. Se vigilará el potencial de diseminación del virus desde los fluidos biológicos de los pacientes. Se han redactado unas instrucciones detalladas sobre cómo prevenir la contaminación por el virus y se harán llegar a todo el personal involucrado en la manipulación del producto, a los pacientes y a sus familiares. No hay beneficio esperado al medio ambiente.
--

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: La liberación propuesta de VCN-01 se hará de forma controlada en el centro hospitalario participante en este ensayo clínico, donde se administrará por infusión endovenosa.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitario 12 de Octubre Avenida de Córdoba s/n, 28041, Madrid (España)
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): ii) área de liberación más amplia (m ²): En el contexto de esta solicitud, se considera “liberación” el momento de manipulación y administración de VCN-01. Por lo tanto, el área de liberación se refiere, por un lado, a la cabina de bioseguridad de la farmacia del hospital y, por otro lado, la zona del hospital donde se administre la preparación de VCN-01. -En la farmacia hospitalaria el acceso es controlado y limitado al personal cualificado. La preparación de la solución de infusión del OMG se realizará en sistemas cerrados de infusión. Estos dispositivos impiden la salida de vapores y aerosoles peligrosos al entorno durante la transferencia y administración de medicamentos, minimizando el riesgo de contaminación y protegiendo la salud del personal médico. Los sistemas cerrados de infusión cumplen con las directrices de NIOSH para proteger al personal sanitario de goteos o aerosoles durante la purga de los sistemas de infusión o la desconexión de las líneas. - La administración de la solución del OMG VCN-01 se realizará bajo la responsabilidad del personal médico y se hará de conformidad al protocolo clínico y el cumplimiento de la Buena Práctica Clínica en espacios adecuados del entorno hospitalario. La utilización de sistemas cerrados de infusión garantiza evitar el escape de fármacos peligrosos o vapores fuera del sistema de infusión y por lo tanto, la administración de la solución del OMG se realizará en una sala adecuada del hospital, pero sin que se requiera el aislamiento del paciente.
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: En el diseño de estudio propuesto, el número inicial de pacientes que se incluirán en el estudio es de 6. Estos pacientes recibirán tres dosis de VCN-01 (1E13 vp/dosis/paciente) administradas cada 56 días en combinación con ciclos de gemcitabina y nab-paclitaxel (GnP). Dado que se prevé incluir 6 pacientes que recibirán 3 dosis de VCN-01 (1E13 vp/dosis), la cantidad total de VCN-01 que se administrará será de 1.8E14 vp. No obstante, potencialmente se podría contemplar la administración de alguna dosis extra de VCN-01.
b. Duración de la operación: No pasarán más de 4 horas desde la preparación de la dilución de VCN-01 hasta la administración al paciente. El tiempo de infusión es de 10 minutos. Una vez finalizada la infusión, el paciente será monitorizado durante las siguientes 4h antes de ser dado de alta.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El OMG se liberará exclusivamente para uso clínico, suministrado en viales cerrados y debidamente etiquetados. La liberación se realizará por personal hospitalario específico y con la formación necesaria. El producto debe prepararse en la farmacia del hospital en condiciones asépticas, dentro una cabina de seguridad biológica de clase 2, que será descontaminada antes y después de la manipulación con una solución basada en un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar). Todos los residuos que se generen en la manipulación, así como los restos de viales, agujas, guantes, etc. serán colocados dentro de un contenedor de residuos tipo III (biosanitarios incluyendo punzantes). La preparación de la solución de OMG para infusión se utilizarán sistemas cerrados de infusión endovenosa. Estos sistemas están diseñados para impedir la transferencia de contaminantes ambientales al sistema, así como para garantizar el escape de concentraciones de fármacos peligrosos o vapores fuera del sistema de infusión, protegiendo así al personal sanitario. Los sistemas cerrados de infusión cumplen con las directrices de NIOSH para proteger al personal sanitario de goteos o aerosoles durante la purga de los sistemas de infusión o la desconexión de las líneas.

El traslado de la preparación se realizará en un contenedor especial para su transporte, siguiendo la política habitual del hospital recomendada para la manipulación de vacunas con virus vivos.

La administración de la solución del OMG VCN-01 se realizará bajo la responsabilidad del personal hospitalario y se hará de conformidad con el protocolo clínico y el cumplimiento de la Buena Práctica Clínica en espacios adecuados del entorno hospitalario. La utilización de sistemas cerrados de infusión garantizan evitar el escape de fármacos peligrosos o vapores fuera del sistema de infusión y por lo tanto, la administración de la solución del OMG se realizará en una sala adecuada del hospital, pero sin que se requiera el aislamiento del paciente.

El personal médico involucrado recibirá la formación para trabajar bajo las prácticas de bioseguridad aplicables al almacenamiento, transporte, preparación y administración de VCN-01, eliminación y gestión de residuos del OMG y estar en contacto con el paciente tratado. El personal involucrado deberá ponerse los EPIs habituales (bata, guantes y mascarilla protectora) cuando corresponda durante el manejo del OMG VCN-01, y el paciente debe llevar una mascarilla protectora.

La infusión de VCN-01 utilizando un sistema de infusión cerrado reduce la posible diseminación accidental de partículas del OMG al medio, ofreciendo una medida adicional de seguridad para el personal clínico responsable de la administración del OMG.

Para evitar la diseminación de OMG fuera del lugar de administración, los restos del tratamiento, así como cualquier material que haya estado en contacto directo con VCN-01, deberán ser colocados dentro del contenedor para residuos sanitarios del grupo III.

Una vez se haya concluido con la administración de VCN-01, el paciente se monitorizará durante las siguientes 4h antes de ser dado de alta. Los procedimientos a seguir por el personal y los visitantes que entren en contacto con pacientes tratados con VCN-01 quedan registrados en una hoja de información, y en cualquier caso deberán llevar mascarilla protectora.

De acuerdo con el protocolo clínico, se tomarán muestras del paciente para posterior análisis, que serán manejadas por las enfermeras del estudio asegurando su adecuado transporte al laboratorio apropiado: todos los especímenes del paciente deberán ser introducidos en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo. Las muestras que deban ser transportadas a un laboratorio externo, también deberán ir en un contenedor rígido cerrado. Antes de su salida, el laboratorio receptor deberá ser informado de la llegada de las muestras.

Una vez el paciente es dado de alta después del tratamiento se informará también a los pacientes y familiares de los procedimientos a seguir en referencia a la minimización de la diseminación del OMG.

En caso de vertido o inoculación accidental del OMG, se llevarán a cabo un conjunto de medidas pre-establecidas contenidas en el manual de estudio. (Véase

la sección V. apartado D.1 para más información).

d.

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

Clima mediterráneo en el exterior y condiciones climáticas controladas dentro del hospital.

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

El mismo OMG (VCN-01) ha sido administrado en un total de 142 pacientes, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos, en el contexto de distintos ensayos clínicos (P-VCNA-001 EudraCT 2012-005555-16 (B/ES/13/04); P-VCNA-002 EudraCT 2012-005555-16 (B/ES/13/05); FSJD-RTB-2015 EudraCT 2016-001060-11 (B/ES/15/15); ICO-VCN-H&N-2018 EudraCT 2018-001095-38 (B/ES/18/14); P-VCNA-003 VIRAGE trial EudraCT 2022-000897-24 (B/ES/22/18); EudraCT 2020-003405-59; NCT05057715), mediante distintas rutas de administración (intravenosa, intratumoral e intravítrea) (DSUR Report number 12, 19 de nov de 2025). 36 de estos pacientes fueron además tratados con 2 dosis de VCN-01, en el marco del estudio P-VCNA-003 VIRAGE trial EudraCT 2022-000897-24.

Los datos de shedding de los ensayos clínicos P-VCNA-001 (EudraCT 2012-005555-16) y ICO-VCN-H&N-2018 (EudraCT 2018-001095-38) han demostrado que tras la administración endovenosa de VCN-01 la probabilidad más elevada de transmisión horizontal del OMG se encuentra durante los primeros 8 días post-administración y a través del esputo. No obstante, la probabilidad de transmisión horizontal es baja debido a varios factores: 1) VCN-01 es un virus atenuado y muy selectivo a replicarse en células tumorales, 2) hay degradación e inhibición de las partículas virales en los fluidos de excreción como son las heces, esputo y orina, y 3) las medidas de prevención recomendadas a los pacientes durante los primeros 10 post tratamiento.

Hasta la fecha no se ha dado ningún caso de infección por VCN-01 por parte de los profesionales médicos en contacto con los pacientes tratados, ni por parte de los familiares y entorno de dichos pacientes una vez regresan a casa después de haber recibido VCN-01 en las instalaciones del centro de estudio. Por lo tanto, no se han producido efectos adversos con impacto en el medio ambiente ni sobre la salud humana.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	Hominidae
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	<i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:	<i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa:	No procede
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	No procede
viii) Patovar:	No procede
ix) Nombre vulgar:	Especie humana (con tumores)

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

Una vez VCN-01 infecta una célula tumoral, el virus reconoce si la célula expresa niveles altos del factor de transcripción E2F-1 (característico de este tipo de células) y en caso de que así sea, el virus activa su maquinaria replicativa. Con ello acabará eliminando la célula tumoral infectada y generará aprox. 10.000 copias de sí mismo que infectarán las células circundantes, donde nuevamente reconocerán si éstas son tumorales o normales. Adicionalmente, la expresión y secreción de hialuronidasa por parte de VCN-01 favorecerá la diseminación de la progenie viral, y, en caso de administrarse el virus con quimioterapia, mejoraría también la difusión intratumoral de estos fármacos. Globalmente, el mecanismo terapéutico de VCN-01 se explica como la combinación del efecto lítico del virus específico sobre células tumores, asociado a su capacidad de modificación de la matriz extracelular y la consiguiente quimiosensibilización, y la inducción de una respuesta inmune antitumoral.

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

VCN-01, como el resto de adenovirus humanos es incapaz de replicar fuera de un huésped humano. Pese a que esto no excluye la posibilidad de infección a huéspedes no humanos, este OMG al no ser capaz de replicar su genoma en el huésped no humano, el virus se elimina rápidamente por parte del sistema inmune del organismo receptor. Además, no se ha visto que los adenovirus humanos nativos sean capaces de interactuar funcionalmente con células distintas de las humanas. Se ha descrito que las ratas algodonerías (*Sigmodon hispidus*), los cerdos (*Sus scrofa*), los chimpancés (*Pan troglodytes*) y también algunos tipos de

hámster (*Mesocricetus auratus*) son semi-permisivos para la replicación del adenovirus humano, pero hasta la fecha no se ha detectado presencia de adenovirus de forma natural en estas especies. Consecuentemente no se esperan interacciones más allá de las intencionales.

Además, de acuerdo con la liberación propuesta del OMG, en el entorno hospitalario, es improbable que éste entre en contacto con otras especies animales.

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 ☒	No se sabe
----	--	------------

Especifíquese: El OMG VCN-01 es defectivo en replicación el contexto de células normales y de otras especies, siendo su replicación específica en células tumorales.

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 quedará confinado al centro hospitalario (farmacia, lugar de administración en el entorno hospitalario), posteriormente los contenedores de residuos biopeligrosos tipo III que contengan restos del OMG serán eliminados por una empresa especializada, siguiendo la normativa vigente, y las muestras biológicas del paciente que contengan el OMG serán analizadas por el laboratorio de análisis clínico correspondiente. No está previsto que VCN-01 interactúe con organismos distintos del objetivo, porque tiene una selección de huéspedes muy limitada y por la forma propuesta para la liberación. Debido al hecho que el hombre es el huésped exclusivo de HAd5, y que las modificaciones genéticas introducidas en VCN-01 no modifican la especie-especificidad del virus, la probabilidad de transmisión productiva de VCN-01 a animales es prácticamente nula. Y, en el caso improbable de que se produzca la administración involuntaria a organismos distintos del objetivo, la propia selectividad del virus impediría su diseminación entre células no tumorales.

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): No procede La probabilidad de transmisión productiva de VCN-01 a otras especies es prácticamente nula.
ii) Familia (plantas): No procede
iii) Género: No procede
iv) Especie: No procede
v) Subespecie: No procede

vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar No procede
ix) Nombre vulgar: No procede

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: La probabilidad de transmisión horizontal del OMG a otras especies es muy baja.
b) De otros organismos al OMG: No procede
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.)

No se disponen de datos

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 técnica más efectiva, fácil y sensible para el rastreo de la potencial diseminación al medio de VCN-0 debido a su excreción por parte de los pacientes tratados es la PCR cuantitativa con oligonucleótidos y sondas específicas para el genoma de VCN-01. Esta técnica permite evaluar los niveles de genomas del virus (tanto su presencia (medida puntual) como su capacidad de replicación (medidas consecutivas)) a partir de muestras de sangre o distintos fluidos de excreción.

Paralelamente, el seguimiento de los efectos directos e indirectos del OMG en los pacientes se hará de acuerdo con el protocolo clínico mediante las evaluaciones clínicas habituales: exploraciones físicas, ECG, constantes vitales, notificación de acontecimientos adversos y valoraciones del laboratorio clínico durante todo el estudio clínico para todos los pacientes.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Dada la poca probabilidad de infectar sujetos no tratados intencionalmente, y la nula replicación de VCN-01 en células de sujetos no afectados de cáncer, se considera irrelevante la posibilidad que VCN-01 tenga repercusiones en el ecosistema circundante.

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

No procede, puesto que en condiciones naturales no es posible la transferencia estable de material a otros organismos distintos del hombre. Además, no está previsto que VCN-01 interactúe con organismos distintos de los que constituyen su objetivo, debido a la muy limitada liberación al medio en las condiciones propuestas, la transitoriedad de la presencia del genoma en células no humanas en caso de producirse (debido a la especie especificidad de los adenovirus humanos) y la selectividad de replicación por células tumorales de VCN-01.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

El OMG será liberado durante la preparación de la solución para infusión en la farmacia hospitalaria y durante la administración de los pacientes en un espacio adecuado del hospital. El OMG se administrará a los pacientes por infusión endovenosa utilizando un sistema de cerrado de infusión que garantiza evitar el escape de fármacos peligrosos o vapores fuera del sistema de infusión. La administración de la solución del OMG se realizará en una sala adecuada del hospital, pero sin que se requiera el aislamiento del paciente. Posteriormente a la administración, el paciente permanecerá en observación durante 4h en el centro hospitalario, y posteriormente será dado de alta.

5. Duración del seguimiento

La duración del seguimiento se alargará hasta un mínimo de 28 días después de la última administración de virus.

6. Frecuencia del seguimiento

De acuerdo con el protocolo clínico, se tomarán muestras del paciente para posterior análisis, que serán manejadas por las enfermeras del estudio asegurando la preparación del envío al laboratorio central correspondiente para su análisis. Todas las muestras del paciente deberán ser introducidas en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo. Las muestras que deban ser transportadas a un laboratorio externo, también deberán ir en un contenedor rígido cerrado. Antes de su salida, el laboratorio receptor deberá ser informado de la llegada de las muestras.

La frecuencia del seguimiento del tratamiento será el siguiente:

- La excreción de genomas de VCN-01 se evaluará en sangre en los días 1, 3, 8 y 15 de cada ciclo de tratamiento.
- La excreción de genomas de VCN-01 se evaluará en esputo en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de tratamiento.
- La excreción de genomas de VCN-01 se evaluará en heces en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de tratamiento.

Todos controles de los niveles de virus en muestras biológicas del paciente se efectuarán mediante la técnica de qPCR para la presencia de adenovirus en el laboratorio encargado para el análisis de las muestras.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

En el contexto de esta solicitud, se considera “liberación del OMG” el momento de manipulación de VCN-01 dentro de la cabina de bioseguridad y la administración de la preparación al paciente. En las áreas donde el producto es manipulado, almacenado y transportado, debe haber siempre un desinfectante disponible (lejía, jabón o similar).

En los lugares donde se prepare el producto para la inyección se descontaminarán, antes y después de la manipulación, con una solución basada en un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar), quedando todo el equipo y las superficies de trabajo limpias y desinfectadas.

Los restos del tratamiento, así como el material que ha estado en contacto directo con VCN-01 (agujas, gasas, guantes, viales vacíos o con restos de solución viral, etc.), deben ser considerados residuos sanitarios del grupo III.

Una vez acabada la administración, el paciente permanecerá en el hospital, donde será monitorizado durante 4 horas antes de darle el alta médica. De acuerdo con el protocolo clínico, se tomarán muestras del paciente para posterior análisis, que serán manejadas por el personal hospitalario asegurando la preparación del envío al laboratorio central correspondiente para su análisis. Todos los especímenes del paciente deberán ser introducidos en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo. Las muestras que deban ser transportadas a un laboratorio externo, también deberán ir en un contenedor rígido cerrado. Antes de su salida, el laboratorio receptor deberá ser

informado de la llegada de las muestras.

En caso de derrame o liberación accidental, se procederá de acuerdo al procedimiento descrito en el apartado J.1.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Para el tratamiento del OMG después de la liberación, véase el apartado I.3.b. Tratamiento de residuos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo de residuos que se generarán durante el ensayo serán:

- Material proveniente de la preparación de la solución de VCN-01 a inyectar en los pacientes: viales vacíos y usados, así como el material utilizado para la administración del producto y el material de protección del personal hospitalario. Los residuos generados en este proceso se manipularán como residuos sanitarios de clase III y se eliminarán en contenedores específicos cuya gestión se subcontratará a una empresa acreditada.
- Residuos del paciente: El material utilizado para la recolección de muestras de sangre del paciente después de la administración del producto.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los restos del tratamiento, así como los residuos que han estado en contacto con el OMG deben ser considerados residuos sanitarios del grupo III y serán desechados siguiendo la práctica clínica habitual de materiales biopeligrosos incluyendo cortantes. Los contenedores de tipo III serán debidamente rotulados y gestionados por una empresa especializada.

La inactivación de VCN-01 se logra mejor esterilizando en autoclave a 121 °C durante 15 minutos (o durante períodos más prolongados/temperaturas más altas); también los desinfectantes convencionales (lejía, jabón o similares) son efectivos contra VCN-01.

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

Se facilitará a todo el personal involucrado en la manipulación del producto VCN-01 una descripción detallada de su preparación, así como una ficha técnica con el procedimiento de inyección, las condiciones de eliminación de los desechos y el procedimiento a seguir en caso de vertido accidental.

En caso de vertido o inoculación accidental del OMG, se llevarán a cabo un conjunto de medidas pre-establecidas contenidas en un protocolo. El personal de limpieza del vertido deberá utilizar el equipo protector personal. Se aislará la zona del derrame y se absorberá la solución derramada con toallas de papel desechables

u otro tipo de material absorbente. Se tratará con lejía al 5% y 0.5% de solución de hidróxido de sodio o una solución de Virkon por un periodo de 20-30 minutos. Todo el material de limpieza desechable usado en el lugar contaminado para recoger el material derramado se colocará en una bolsa de plástico dentro del contenedor de residuos sanitarios de tipo III. Se enjuagará la zona con agua limpia usando toallas desechables adicionales, y de nuevo, estos residuos se colocarán en el mismo contenedor. Finalmente, el personal de limpieza del vertido deberá quitarse los guantes (tirándolos en el mismo contenedor de tipo III) y lavarse las manos cuidadosamente con jabón y agua limpia. Al término de la limpieza, no debería quedar ningún material desechable que haya estado en contacto con el virus ni con la posterior limpieza de la zona fuera del contenedor de tipo III. Éste se cerraría herméticamente y se procedería a la gestión de dichos residuos por medio de una empresa acreditada.

Por otro lado, también se tendrá en cuenta que en el caso de que algún miembro del personal hospitalario se pinche con alguna aguja que haya tenido contacto con el virus, se deberán seguir los procedimientos estándar vigentes para este tipo de accidentes. Así como se debe informar al departamento de seguridad laboral y a los responsables del estudio. Cualquier miembro del personal involucrado en el ensayo que se sienta mal debe informar al departamento de seguridad laboral así como a los responsables del estudio

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

Véase la respuesta conjuntamente con el apartado J.1.

La eliminación del OMG en áreas potencialmente afectadas se puede conseguir utilizando un desinfectante activo (lejía, jabón o similar), dejándolo actuar durante unos 20-30 minutos antes de limpiar la zona.

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

Véase apartados J.1 y J.2

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

Todos los pacientes tratados con VCN-01 serán monitorizados durante todo el período de tratamiento del ensayo clínico incluyendo un mes (± 1 semana) después de la última dosis de tratamiento.

Todos los acontecimientos adversos graves serán registrados y evaluados por el personal del hospital y el promotor del estudio y se notificarán a las autoridades sanitarias.

VCN-01 no da lugar a infecciones productivas en huéspedes distintos del hombre, no se integra en el genoma de las células huésped y es más selectivo comparado con HAd5. La probabilidad que la administración de VCN-01 disturbe la dinámica de poblaciones en el medio natural es despreciable.

La infección de VCN-01 en individuos no sujetos al tratamiento no se puede excluir totalmente, aunque es altamente improbable. Así, la carga viral a la que la población no sujeta a tratamiento estará expuesta es significativamente menor que la dosis que reciba el paciente que sea administrado sistémicamente con VCN-01.

En caso de producirse cualquier incidencia o accidente, el promotor del estudio será informado inmediatamente y deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente (CIOMG).