

**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:	<i>España</i>
b) Número de la notificación:	<i>B/ES/18/14</i>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	<i>04/07/2018</i>
d) Título del proyecto:	<i>“Estudio de fase I para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de VCN-01 en combinación con Durvalumab (MEDI4736) en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente / metastásico”</i>
e) Período propuesto para la liberación:	<i>Septiembre 2018 – Diciembre 2020</i>

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	<i>Institut Català d’Oncologia (ICO) Gran Via 199-203 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona</i>
-------------------------------------	--

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide <input type="checkbox"/> Virus ARN <input type="checkbox"/> Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/> Bacteria <input type="checkbox"/> Hongo <input type="checkbox"/> Animal <input type="checkbox"/> - mamíferos <input type="checkbox"/> - insectos <input type="checkbox"/> - peces <input type="checkbox"/> - otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
b) Identidad del OMG (género y especie)	<i>Familia: Adenoviriae          Género: Mastadenovirus          Especie: Adenovirus humano tipo 5 (HAd5)</i>  <i>El OMG (VCN-01) es un adenovirus oncolítico, competente de replicación y selectivo de células tumorales. VCN-01 expresa de forma selectiva un enzima degradador de la matriz extracelular tumoral (hialuronidasa) y su genoma contiene cuatro modificaciones genéticas adicionales respecto a la cepa salvaje HAd5.</i>

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 HA5 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 insertos. 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 nunca se han podido aislar hasta la fecha adenovirus recombinantes del subgrupo C como HA5.*

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: España	
- Número de la notificación: B/ES/13/04, B/ES/13/05, B/ES/15/15	

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

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

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

*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 dada la especie-especificidad de este tipo de virus.*
- *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 co-infección con la cepa salvaje es muy improbable porque a pesar que las infecciones adenovirales son endémicas, la*

*incapacidad de amplificación de VCN-01 en tejidos no tumorales minimiza sustancialmente el riesgo de co-infección. Sin embargo, en caso de producirse ésta, 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 el 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. Además, hasta la fecha no se ha observado ninguna transmisión vía línea germinal de material genético adenovirus a la descendencia incluso con una ruta de administración que facilita la llegada del virus en las gónadas y que es capaz de infectar células no germinales. 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. Además, el mismo OMG se está administrando en otros ensayos clínicos y 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.*
- *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

*Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:*

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

### 1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

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

Otros, (especifíquense):

## 2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Adenoviriae</i>
ii) Género: <i>Mastadenovirus</i>
iii) Especie: <i>Adenovirus humano salvaje del serotipo 5 (HAd5)</i>
iv) Subespecie: <i>Adenovirus de tipo C</i>
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: <i>HAd5</i>

## 3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: <i>Aproximadamente el 70% de la población humana es seropositiva para el adenovirus tipo 5 (HAd5).</i>	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

## 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): <i>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 de humanos. También se ha descrito que las ratas algodonerías (<i>Sigmodon hispidus</i>), los cerdos (<i>Sus scrofa</i>), los chimpancés (<i>Pan troglodytes</i>) y también algunos tipos de hámster (<i>Mesocricetus auratus</i>) 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.</i>	

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 la técnica de RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) directa 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 puede realizar a partir de ensayos funcionales tipo "plaque assay" (de capacidad de generación de calvas en monocapas de células humanas in vitro), anti-hexón (ensayo de titulación por expresión de proteínas tardías del adenovirus) o TCID<sub>50</sub> (determinación del título citotóxico para el 50% de un cultivo).*

#### 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 también por 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p><i>En cuanto a la clasificación del riesgo, el HAd5 está clasificado como agente biológico con un nivel de bioseguridad de tipo 2.</i></p> <p><i>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.</i></p>	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:</p> <p>humanos <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>animales <input type="checkbox"/></p> <p>plantas <input type="checkbox"/></p> <p>otros <input type="checkbox"/></p>		

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 adenovirus son de naturaleza leve, mayoritariamente asintomáticas y sólo el 45% de las infecciones se manifiestan como enfermedad. Las infecciones adenovirales por el serotipo 5 pueden causar enfermedades del sistema respiratorio (tracto superior). Los signos y síntomas de infección más habituales incluyen fiebre, congestión nasal, rinitis, amigdalitis, faringitis, tos 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 (HAd5) 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 ningún caso de transmisión germinal de material genético del adenovirus a la descendencia, incluso cuando se fuerzan las condiciones mediante la administración del virus por una ruta que permite su llegada a gónadas y donde es 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 (especifíquense)

*Ninguna. No procede.*

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

*Los adenovirus son bastante estables a temperatura ambiente. Pero pueden ser inactivados por calor (>56°C), por ejemplo, se puede destruir su infectividad después de 30 min a 56 °C ó 2 min a 60 °C ó autoclave a 121 °C.*

*Los adenovirus son también sensibles a reactivos químicos desinfectantes de grado hospitalario como hipoclorito sódico 1%, glutaraldehido 2%, ácido peracético (1000 ppm), dodecilsulfato sódico (SDS) 0,25% y también soluciones basadas en algunos alcoholes a determinadas concentraciones (1-propano 30% ó etanol ≥55%, v/v), y se inactivan en condiciones extremas de pH (básico; NaOH 0.09M o ácido; Virkon® S (pH 2.2-2.6)). El título infeccioso se inactiva rápidamente por exposición a cualquiera de los biocidas citados.*

**10.a) Vías de diseminación**

*El modo de transmisión de adenovirus humano de tipo salvaje es a través de la vía respiratoria u oral-fecal. También puede propagarse a través de superficies contaminadas, los dedos, las soluciones oftálmicas, y partículas en suspensión en el aire. En el caso de niños que hayan sufrido una infección del tracto respiratorio inferior o enfermedad generalizada pueden llegar a excretar adenovirus no entérico por garganta o heces de 3 a 6 semanas.*

*De acuerdo con la Agencia de Salud Pública de Canadá, la inhalación de 5 partículas infectivas de HAd4 puede causar patología en individuos infectados sin anticuerpos contra este serotipo; y la dosis mínima de infección del HAd7 es de 150 unidades formadoras de calvas. No se conoce el umbral de infectividad con HAd5. Sin embargo, las infecciones adenovirales son normalmente autolimitantes. También se ha visto que dicha transmisión horizontal sólo se produce entre humanos, y no afecta a ninguna otra especie, aunque se ha descrito la semi-permisividad de replicación del HAd en ratas algodóneras, cerdos, chimpancés y también algunos tipos de hámster.*

**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)**

*No procede.*

**C. Información sobre la modificación genética**

*Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:*

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

**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 (especificuese)	

## 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 con alto contenido de matriz extracelular. Su genoma contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales, lo que resulta en una potente capacidad de eliminación de tumores humanos. Las cuatro modificaciones genéticas respecto a la cepa salvaje 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 matriz que hace aumentar la diseminación intratumoral del efecto oncolítico.*

## 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

## 4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: <i>Para generar el virus de replicación selectiva VCN-01, se partió del plásmido pICOVIR-17KKT</i>	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: <i>El vector fue clonado en plásmidos bacterianos que también incluían elementos genéticos que permiten su replicación en levaduras.</i>	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector <i>El plásmido pICOVIR-17KKT contiene el genoma completo de VCN-01 flanqueado por secuencias que permiten la amplificación y selección del mismo en células bacterianas y de levadura. Consecuentemente incluye fragmentos del HAd5 y las cuatro modificaciones genéticas identitarias de VCN-01 (promotor sintético E1A, mutación <math>\Delta 24</math>, péptido RGDK y unidad de transcripción del gen de la hialuronidasa).</i>	



f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	
<i>La transfección de una versión digerida del vector pICOVIR-17KKT en células A549 de adenocarcinoma de pulmón humano da lugar a una copia completa del genoma adenoviral de VCN-01.</i>	

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:		
<i>El HAd5 nativo ha sido modificado insertando 4 modificaciones independientes:</i>		
<i>Composición fragmento de inserción</i>	<i>Fuente</i>	<i>Función prevista</i>
<i>Promotor tumor-específico compuesto por 4 cajas de unión al factor de transcripción E2F-1 y una caja de unión a Sp-1</i>	<i>Sintético</i>	<i>Controla la expresión de la proteína viral E1A de forma que inhibe la expresión de proteínas virales en células normales y la hace posible en células tumorales (que tienen niveles altos de E2F-1 activo)</i>
<i>Mutación Δ24 (supresión de 24 pares de bases en el gen E1A)</i>	<i>No aplica</i>	<i>Impide que la proteína adenoviral E1A se una a pRb y libere el factor de transcripción E2F del complejo pRb-E2F, impidiendo así que el virus replique en células normales</i>
<i>Mutación de dominio <sup>91</sup>KKTK<sup>94</sup> de la proteína de la fibra del adenovirus por <sup>91</sup>RGDK<sup>94</sup></i>	<i>Sintético</i>	<i>Estos aminoácidos están involucrados en la interacción del adenovirus con los heparan-sulfatos de la membrana celular. La mutación <sup>91</sup>RGDK<sup>94</sup> reduce la infección a hígado provocando además un incremento en la infección a células tumorales</i>
<i>inclusión de una unidad de expresión para el gen de la hialuronidasa de esperma humana (PH20 cDNA)</i>	<i>Sintético (promotor y señales reguladoras) y humano (cDNA)</i>	<i>Expresa una enzima degradadora de matriz que hace aumentar la diseminación intratumoral del efecto oncolítico favoreciendo la permeabilidad y mejorando su actividad terapéutica</i>
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:		
<i>Véase a)</i>		
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG		
<i>Véase a)</i>		
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:		
- en un plásmido libre		<input type="checkbox"/>

- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/>
- Otros especifíquense: <i>Integrados en el genoma del HAd5</i>
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?
Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquense:

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

Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> <i>Homo sapiens para PH20</i>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros ( especifíquense) : <i>sintético</i>	

2. Nombre completo

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
(a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>

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

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

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

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

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

#### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

Para rellenar la siguiente información se ha tenido en cuenta las siguientes premisas:

- *OMG: VCN-01*
- *Receptor: HAd5*
- *Donante: fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar el adenovirus de replicación selectiva VCN-01.*

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese: <i>Mientras HAd5 es capaz de replicarse en todas las células epiteliales humanas, VCN-01 ha sido diseñado para que sólo sea capaz de replicarse en células humanas tumorales.</i>
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

*Es defectivo en células normales humanas y por tanto solo afecta a células tumorales humanas. No genera la patogenicidad de vías respiratorias típica del HAd5.*

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

*VCN-01 se produce en la línea celular continua A549, que fue elegida por no tener ninguna región homóloga en su genoma con el genoma viral del OMG y así minimizar la ocurrencia de recombinación entre ellos. Además se confirmó la ausencia de contaminantes virales en el Master Cell Bank, incluyendo el testaje de HAd5 mediante qPCR para la proteína E1A. De esta manera, se excluye la posibilidad de una recombinación homóloga con la forma salvaje de la proteína E1A durante la propagación de VCN-01 en las células. Adicionalmente, a lo largo del proceso de producción se comprueba la identidad del OMG por análisis de restricción del ADN viral purificado con un conjunto de enzimas de restricción definidos en distintos pasos del proceso (material vírico de partida, Master Viral Seed Stock, Propagation and Harvest, Purified Harvest y producto terminado), así como la secuencia del DNA viral correspondiente a las cuatro modificaciones genéticas de VCN-01 en el material vírico de partida y el Master Viral Seed Stock. 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. El método de elección es un ensayo de bioamplificación en células no permisivas. De esta manera se confirmó la estabilidad genética del genoma de VCN-01 en condiciones de alta presión selectiva, y se hace de rutina en cada nuevo lote producido.*

## 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 siguientes?

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

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 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 patogénicas.*

## 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

*El ADN del OMG puede ser detectado en el medio ambiente utilizando métodos de RT-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 objetivo de la liberación es la realización de un ensayo clínico de fase I con una única administración intravenosa de VCN-01 a un máximo de 20 pacientes. 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <i>La liberación propuesta de VCN-01 se hará de forma controlada por personal médico específico y con la formación necesaria en espacios específicamente delimitados del centro hospitalario participante en el ensayo clínico.</i>	

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

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

- *Servicio de Oncología Médica del Institut Català d'Oncologia (ICO) – Hospital Duran i Reynals. Gran Via 199-203. 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona*
- *Servicio de Farmacia del Hospital Vall d'Hebrón Ps.Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona*
- *Hospital Sant Rafael (Germanes Hospitalaries). Passeig Vall d'Hebron 107-117, 2ª planta. 08035, Barcelona*

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

(i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): *véase siguiente apartado.*

(ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):

*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 habitación del hospital donde se administre la preparación de VCN-01. La farmacia del centro debe estar equipada con una cabina de seguridad biológica vertical de acuerdo con las normas de manipulación de agentes biológicos del grupo 2. Todas las zonas en que se manipule y administre VCN-01 serán de acceso controlado y se limitará al personal autorizado del hospital que haya recibido formación sobre las medidas de control de la infección.*

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 presente estudio fase I se propone utilizar dos niveles de escalado de dosis (entre  $3.3 \times 10^{12}$  y  $1 \times 10^{13}$  partículas virales/paciente). Cada paciente recibirá una única infusión endovenosa del OMG a la dosis que le corresponda.*

*Se estima que serán necesarios aproximadamente un máximo de 20 pacientes, en una pauta de escalado de dosis. La cantidad total administrada de VCN-01 a lo largo de todo el ensayo a los pacientes podría ser de hasta  $1.4 \times 10^{14}$  vp.*

b) Duración de la operación:

*La duración de la intervención (administración por infusión endovenosa) se estima alrededor de unos 10 minutos.*

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

*El OMG VCN-01 se liberará exclusivamente para uso clínico, suministrado en viales cerrados y debidamente etiquetados, por parte de personal médico y farmacéutico formado, y se hará de conformidad con el protocolo clínico y en cumplimiento de la Buena Práctica Clínica.*

*La preparación se realizará 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). La administración se realizará por personal médico específico y con la formación necesaria para trabajar en las prácticas de bioseguridad que apliquen para el almacenamiento, transporte, preparación y administración de VCN-01, eliminación de residuos y gestión del paciente tratado.*

*Todos los residuos que se generen en la liberación, así como los restos de viales, agujas, guantes, etc. serán colocados dentro de un contenedor de residuos tipo III (biosanitarios incluyendo punzantes). En caso de vertido o inoculación accidental del OMG, se llevarán a cabo un conjunto de medidas pre-establecidas contenidas en un protocolo. (Véase la sección J.1 de este mismo documento para más información).*

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

*Clima mediterráneo y condiciones climáticas controladas dentro del hospital.*

#### 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) se está administrando actualmente en otros ensayos clínicos fase I en España. Los datos de shedding aún no están disponibles de todos los ensayos clínicos en marcha, pero se incluye a continuación un resumen de los resultados de presencia de genomas de VCN-01 en sangre y perfil de excreción (shedding) en distintos fluidos biológicos analizados del estudio B/ES/13/04 (administración de VCN-01 por vía endovenosa).*

*El perfil de excreción de VCN-01 después de ser administrado sistémicamente se encuentra concentrado sobre todo durante los primeros 8 días post-tratamiento para todos los fluidos analizados, esputo, heces y orina.*

*En la sangre hay dos picos de presencia de genomas de VCN-01, el día de inyección (día 1, 4h post-administración, 100% muestras positivas), con una bajada a día 2 y, en las dosis altas, a día 3 se vuelve a observar otro pico que correspondería a la replicación viral (con 95% muestras positivas). Se sigue observando presencia de VCN-01 a niveles más bajos (10-1000 veces menos respecto día 1) en la mayoría de los pacientes a día 28.*

*La principal vía de excreción de VCN-01 se observa a través del esputo y las heces. En esputo, los niveles de genomas de VCN-01 correlacionan con los picos de virus en sangre a día 1 y día 3, y se detecta un pico aún mayor a día 8, con un 82% de positividad en las muestras analizadas ese día. En las heces, el pico de detección de genomas de VCN-01 se produce a día 8, con 90% de positividad en las muestras analizadas ese día. La vía menos prevalente de excreción es la orina, donde el pico de genomas de VCN-01 se sitúa en los días 3-8, con un porcentaje más bajo de 20% muestras positivas. En cualquier caso, 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 objeto de investigación (si procede)

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

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

*El uso de VCN-01 en el marco de un ensayo clínico en pacientes con tumores de cabeza y cuello pretende provocar la eliminación de estos tumores. 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 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 de hialuronidasa por parte de VCN-01 favorecerá la diseminación de la progenie viral y amplificará el efecto oncolítico.*

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, al no ser VCN-01 capaz de replicar su genoma en el huésped no humano, el virus se elimina rápidamente por parte del sistema inmune del organismo receptor. Además, los adenovirus humanos nativos no se ha visto que sean capaces de interactuar funcionalmente con células distintas de las humanas. Consecuentemente no se esperan interacciones más allá de las intencionales.*

*Además, de acuerdo con la liberación propuesta del OMG, es muy improbable que 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
----	--	------------

Especifíquese: *Es defectivo en células humanas normales y de otras especies, y solo puede replicar células tumorales humanas.*

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

*De acuerdo con las condiciones propuestas de liberación del OMG, no es esperable 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): <i>No procede</i> <i>La probabilidad de transmisión productiva de VCN-01 a otras especies es prácticamente nula.</i>
ii) Familia (plantas): <i>No procede</i>
iii) Género: <i>No procede</i>
iv) Especie: <i>No procede</i>
v) Subespecie: <i>No procede</i>
vi) Cepa: <i>No procede</i>
vii) Cultivar/línea de reproducción: <i>No procede</i>
viii) Patovar: <i>No procede</i>
ix) Nombre vulgar: <i>No procede</i>

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación <i>La probabilidad de transmisión horizontal del OMG a otras especies es muy baja.</i>
b) De otros organismos al OMG: <i>No procede</i>
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: <i>No procede</i>

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 dispone 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 por vía excreción de VCN-01 por parte de los pacientes (shedding) de VCN-01 al medio es la RT-PCR con oligonucleótidos y sondas específicas para el genoma de VCN-01. Esta técnica permite evaluar los niveles de genomas del virus a partir de distintos tipos de muestra (fluidos biológicos del paciente; como también no biológicas: aguas residuales, etc.), que es una medida que permite evaluar tanto su presencia (medida puntual) como su capacidad de replicación/persistencia (medidas consecutivas).*

*Paralelamente, el seguimiento de los efectos directos e indirectos del OMG en los pacientes se hará de acuerdo al protocolo clínico mediante las evaluaciones clínicas habituales: exploraciones físicas, evaluaciones oncológicas, etc. Además de la 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.*

*Además, el mismo OMG está siendo administrado en otros ensayos clínicos y 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 el OMG en las instalaciones del centro de estudio.*

### 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 (m<sup>2</sup>)

*El OMG se administrará a los pacientes por infusión endovenosa en una habitación individual de un hospital. El seguimiento después de la administración de VCN-01 se hará en la misma habitación del centro hospitalario correspondiente, hasta que el paciente es dado de alta.*

### 5. Duración del seguimiento

*La duración del tratamiento son 28 días, con un seguimiento cada cuatro semanas hasta progresión de enfermedad o discontinuación por toxicidad inaceptable.*

## 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 su adecuado transporte al laboratorio apropiado. Todos los controles de los niveles de virus en sangre y los demás fluidos biológicos del paciente se efectuarán mediante la técnica de RT-PCR para la presencia de adenovirus en el laboratorio encargado para el análisis de las muestras.*

## I. Información sobre el tratamiento post-liberación 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/preparación de VCN-01 y su administración al paciente.*

*En los lugares donde se prepare el producto para la inyección y se administre se descontaminarán 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 cualquier material que haya estado en contacto directo con VCN-01 (agujas, viales vacíos o con restos de suspensión viral, gasas, guantes, bata desechable, etc.) deberán ser colocados dentro del contenedor para residuos sanitarios de tipo III (biosanitarios incluyendo punzantes) y la gestión de residuos se llevará a cabo por una empresa especializada.*

*Las ropas o sábanas utilizadas, así como material de uso clínico serán preferentemente de tipo desechable y una vez terminada la administración deben depositarse en un contenedor de bioseguridad o de tipo III. Si no son desechables pero han sufrido alguna contaminación serán depositadas igualmente en un contenedor de bioseguridad o de tipo III y gestionadas por una empresa especializada. El manejo de ropas o sábanas no desechables sin evidencias de contaminación debe seguir el protocolo vigente de limpieza y desinfección del hospital y su tratamiento incluirá un programa de lavado a 90°C durante 30 min con productos desinfectantes incluyendo jabón.*

*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.*
- Residuos del paciente: El material utilizado para la recolección de muestras de sangre y fluidos corporales del paciente después de la administración del producto.*

### 3(b) Tratamiento de residuos

*Todos los residuos citados en el apartado anterior se eliminarán en contenedores tipo III (que habrán sido previamente colocados dentro de la habitación antes de cualquier manipulación), debidamente rotulados y gestionados por una empresa especializada/acreditada.*

*La inactivación de HAd5 se consigue en autoclave a 121 °C durante 15 min, con una eliminación 100% eficaz. Se permite el empleo de temperaturas más elevadas, o de una mayor duración del proceso de autoclavado. También los desinfectantes de grado hospitalario son eficaces para la limpieza de superficies que hayan estado en contacto con el 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 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 colocaran 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.*

*Las ropas o sábanas contaminadas deben depositarse en un contenedor de bioseguridad o de tipo III y proceder a su eliminación por parte de una empresa especializada en la gestión de residuos biocontaminantes.*

### **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

*Se hará un seguimiento a los pacientes para detectar cualquier posible acontecimiento adverso o acontecimiento adverso grave de acuerdo con el protocolo clínico. 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. La experiencia hasta la fecha con el mismo OMG administrado a dosis superiores en otros ensayos clínicos indica que 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. Además, la carga viral a la que la población no sujeta a tratamiento estaría 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 (Ministerio para la Transición Ecológica) y al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación).*