

**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/22/18</i>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	<i>10 junio 2022</i>
d) Título del proyecto:	<i>Estudio aleatorizado, sin enmascaramiento de fase IIb de nabpaclitaxel y gemcitabina con y sin el virus VCN-01 en pacientes con cáncer de páncreas metastásico</i>
e) Período propuesto para la liberación:	<i>Del 1 octubre 2022 al 30 abril 2024</i>

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: <i>VCN Biosciences S.L.</i> <i>Avinguda de la Generalitat, 152-158;</i> <i>08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)</i> <i>Spain</i>
---

**3. Definición del OMG**

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

- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- 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)

*Familia: Adenoviridae*

*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 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 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 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: <i>Alemania (DE) y Estados Unidos (US)</i>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación: <i>España</i></li> <li>- Número de la notificación: <i>B/ES/13/05; B/ES/13/04</i></li> </ul>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación:</li> <li>- Número de la notificación:</li> </ul>	

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 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 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. 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**

*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: *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 tipo 5 (HAd5).*

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

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

Sí

No

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

Sí

No

### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<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 aldoneras (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</i>	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
<i>No aplica.</i>	

**5. a) Técnicas de detección**

<i>La detección de partículas físicas se efectúa por PCR cuantitativa (qPCR) 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 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 TCID<sub>50</sub> (50% Tissue Culture Infective Dose).</i>
---

**5. b) Técnicas de identificación**

<i>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</i>
---

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input checked="" 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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p>		

## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:		
<i>No procede.</i>		
<i>El HAd5 no se encuentra en ecosistemas naturales. Sólo se encuentra en células humanas.</i>		
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:		
<i>No procede</i>		
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
<i>No procede</i>		
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)

*No procede*

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

*Los adenovirus son muy estables en el medio ambiente pero pueden ser inactivados efectivamente por calor (> 56 °C). Calentamiento a 56 °C durante 30 min; 60 °C durante 2 min y la esterilización en autoclave destruirá la infectividad. 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  $\geq$ 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 semipermissivas para la replicación de adenovirus humanos (cerdos, ratas aldoneras, 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)**

*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 (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, 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 y favorece la permeabilidad de la quimioterapia dentro del tumor.*

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

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

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input 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 (especifiquense):	
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

*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  $\Delta 24$ , péptido RGDK y unidad de transcripción del gen de la hialuronidasa).*

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense)

*La transfección 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.*

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:*

<i>Composición del inserto</i>	<i>Origen</i>	<i>Función prevista</i>
<i>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</i>	<i>Sintético</i>	<i>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).</i>
<i>Mutación <math>\Delta 24</math> (eliminación de 24 pb en el gen E1A)</i>	<i>No aplica</i>	<i>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.</i>
<i>90RGDK93 sustitución de 90KKTK93 en la proteína de fibra de adenovirus</i>	<i>Sintético</i>	<i>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.</i>
<i>Inserto de un casete de expresión para el ADNc de hialuronidasa de esperma humano (PH20)</i>	<i>Sintético (promotor y señales) y humana (cDNA)</i>	<i>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.</i>

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

*Véase a)*

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

*Véase a)*

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): *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)**

*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: *Especie humana*

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p><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></p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p><i>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.</i></p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

<p><i>La línea celular utilizada para propagar VCN-01 es la línea celular continua A549, que se seleccionó porque no tiene homología de secuencia entre el genoma viral y el genoma de las células de complementación. 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 ellos durante el proceso de fabricación.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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,</i></p>
---

*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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		
<i>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.</i>		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: <i>El ADN del OMG puede ser detectado en el medio ambiente utilizando métodos de RT-PCR cuantitativa.</i>
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: <i>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.</i>

## F. Información sobre la liberación

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

*El OMG se liberará en condiciones controladas en una habitación individual de un hospital según el ensayo clínico P-VCNA-003: Estudio aleatorizado, sin enmascaramiento de fase Iib de nabpaclitaxel y gemcitabina con y sin el virus VCN-01 en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. El ensayo clínico de*

*fase IIb propuesto tiene como objetivo el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Solo los pacientes asignados al azar al Grupo II recibirán dos administraciones intravenosas de VCN-01 en combinación con nab-paclitaxel y gemcitabina (que actualmente es la medicación quimioterápica que se administra como tratamiento paliativo para esta población de pacientes). Los pacientes randomizados en el Grupo de tratamiento I solo recibirán el tratamiento paliativo.*

*La liberación de VCN-01 se realizará por personal médico y farmacéutico específico y con la formación necesaria. Se vigilará estrictamente 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <i>La liberación propuesta de VCN-01 se hará de forma controlada en espacios específicamente delimitados de los centros hospitalarios participantes en un ensayo clínico donde se administrará por infusión endovenosa.</i>	

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

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

<i>Hospital Universitario 12 de Octubre</i>
<i>Avenida de Cordoba s/n, 28041, Madrid</i>
<i>Hospital Universitario Vall d'Hebron</i>
<i>Paseo de la Vall d'Hebron 119-1029, 08035, Barcelona</i>
<i>Hospital Duran i Reynals (ICO)</i>
<i>Gran via de l'Hospitalet 199-203, 08908, L'Hospitalet de Llobregat.</i>
<i>Hospital Miguel Servet</i>
<i>Paseo Isabel la Catolica 1-3, 50009, Zaragoza</i>
<i>Hospital Gregorio Marañón</i>
<i>Calle Maiquez 7, 28009, Madrid</i>
<i>Hospital General Universitario de Valencia</i>
<i>Avenida Tres Cruces 2, 46014, Valencia</i>
<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria</i>
<i>Campus de Teatinos s/n, 29010, Málaga</i>

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):

ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): *véase siguiente apartado.*

*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. En dichos lugares, y durante las aproximadamente 6 horas de hospitalización del paciente, serán de acceso controlado y limitado al personal médico previamente capacitado en las medidas y procedimientos para el manejo de VCN-01.*

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 este estudio de fase IIb propuesto, cada paciente incluido en el Grupo II recibirá un máximo de dos dosis de VCN-01 ( $1 \times 10^{13}$ vp cada una). Dado que se prevé incluir a 46 pacientes en este Grupo II, la cantidad total de VCN-01 administrada será de  $9,2 \times 10^{14}$  vp.*

b. Duración de la operación:

*No pasarán más de 2 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 permanecerá en la misma habitación individual, donde será monitoreado durante aproximadamente 6 horas 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 médico y farmacéutico específico y con la formación necesaria.*

*a) 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).

El traslado de la preparación se realizará en un envase hermético cerrado, siguiendo la política habitual del hospital recomendada para la manipulación de vacunas con virus vivos.

b) La administración de VCN-01 será responsabilidad del personal médico, y se hará de conformidad con el protocolo clínico y en cumplimiento de la Buena Práctica Clínica, en una habitación individualizada del hospital. 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 bata desechable, guantes, gafas de seguridad, mascarilla protectora tipo FFP3 y polainas. Antes de empezar el tratamiento con VCN-01, se colocarán en la puerta de la sala un letrero visible advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y dentro de la habitación los contenedores de residuos de tipo III (que son los considerados residuos biosanitarios especiales). En la medida de lo posible se intentará usar en material desechable (sábanas o ropas) para estar en contacto con el paciente.

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.

Todo el equipo y las superficies de trabajo deberán ser limpiados y desinfectados con un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar).

c) Una vez se haya concluido con la administración de VCN-01, el paciente permanecerá ingresado en la misma habitación individual, donde será monitorizado durante aproximadamente 6 horas antes de darle el alta médica. La gestión de la habitación donde ingrese el paciente estará bajo la supervisión del personal de enfermería de la planta y de las enfermeras de la Unidad de Investigación Clínica. Se mantendrá el letrero visible en la entrada advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y cuya puerta permanecerá siempre cerrada. Las visitas de los pacientes se restringirán tanto como sea posible. Los procedimientos a seguir por el personal y los visitantes que entren en contacto con pacientes tratados con VCN-01 quedan registrados en un protocolo, y en cualquier caso deberán llevar bata desechable, guantes, gafas de seguridad y mascarillas cuando accedan a la habitación del paciente.

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.

d) Una vez el paciente es dado de alta después del tratamiento, se limpiará la

*habitación normalmente con un desinfectante (lejía, jabón o similar). 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).*

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 71 pacientes en distintos ensayos clínicos (P-VCNA-001 EudraCT 2012-005555-16; P-VCNA-002 EudraCT 2012-005555-16; FSJD-RTB-2015 EudraCT 2016-001060-11; ICO-VCN-H&N-2018 EudraCT 2018-001095-38), tanto solo como en combinación con otros tratamientos y mediante distintas rutas de administración (intravenosa, intratumoral e intravítrea) (DSUR Report number 8, 19 de Noviembre de 2021). Los datos de shedding del ensayo clínico P-VCNA-001 (NCT02045602 o 2012-005555-16) 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. 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): <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)**

*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, en caso de administrarse el virus con quimioterapia, mejoraría también la difusión intratumoral de la gemcitabina y nab-paclitaxel. Globalmente, el mecanismo terapéutico de VCN-01 se explica como la combinación del efecto lítico del virus, su capacidad de modificación de la matriz extracelular y la consiguiente quimiosensibilización.*

**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, en la habitación individualizada de un hospital, 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

*El OMG quedará confinado al centro hospitalario (farmacia, habitación individual, laboratorio de análisis clínico, autoclave e incineración). 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): <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

c) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

*La probabilidad de transmisión horizontal del OMG a otras especies es muy baja.*

d) De otros organismos al OMG: *No procede*

e) 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 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 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 (tanto su presencia (medida puntual) como su capacidad de replicación (medidas consecutivas)) a partir de muestras de sangre.*

*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, 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 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 seguimiento se alargará hasta un mínimo de 3 semanas post-administración de VCN-01.*

*La última dosis de sangre con fines de control se recogerá 1 mes ( $\pm 1$  semana) después de la última dosis de tratamiento.*

### 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: 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.*

*La frecuencia del seguimiento del tratamiento será el siguiente:*

- La excreción de genomas de VCN-01 se evaluará en sangre a días 1, 8 y 15 de cada ciclo de tratamiento y un mes ( $\pm 1$  semana) después de la última dosis de tratamiento*

*Todos controles de los niveles de virus en sangre 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 y se administre 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. Los contenedores de tipo III se colocarán dentro de la habitación individual antes de empezar el tratamiento.*

*Las ropas o sábanas utilizadas serán preferentemente de tipo desechable y una vez terminada la administración deben depositarse en un contenedor de bioseguridad o de tipo III. El material no desechable se limpiará y desinfectará según los procedimientos establecidos en el hospital para la gestión de material/equipo biocontaminado.*

*Una vez acabada la intervención, el paciente permanecerá ingresado en la habitación individual, donde será monitorizado durante 6 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 las enfermeras del estudio 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.*

*Al término del ingreso del paciente en el hospital, se limpiará la habitación normalmente con un desinfectante (lejía, jabón o similar).*

*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 colocarán dentro de la habitación antes de empezar el tratamiento, y 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 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. Si no son desechables debe seguirse el protocolo vigente en cuanto a manejo de productos 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**

*Todos los pacientes tratados con VCN-01 serán monitorizados durante todo el período de tratamiento del ensayo clínico incluyendo un mes ( $\pm 1$  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 al Ministerio de Medio Ambiente.*