

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

| | |
|--|---|
| a) Estado miembro de la notificación: | España |
| b) Número de la notificación: | B/ES/23/05 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | |
| d) Título del proyecto: | Estudio de fase 1b para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia preliminar de ATP150/ATP152, VSV-GP154 y ezabentimab (BI 754091) en pacientes con adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC, por sus siglas en inglés) con las mutaciones KRAS G12D/G12V |
| e) Período propuesto para la liberación: | 31 de septiembre de 2023 a 31 de diciembre de 2025 |

2. Notificador

| | |
|-------------------------------------|---|
| Nombre de la institución o empresa: | AMAL Therapeutics S.A. Avenue de la Roseraie 64 1205 Ginebra Suiza |
|-------------------------------------|---|

3. Definición del OMG

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

| |
|--|
| Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) |
| b) Identidad del OMG (género y especie) Género Vesiculovirus Especie Virus de la estomatitis vesicular |
| c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El vector clínico es genéticamente estable. |

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

| | |
|--|-----------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo, indique el código del país: DE, IT, FR | |

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

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

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

| | |
|---|-----------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: EE.UU - Número de la notificación: IND 28968 | |

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

| |
|---|
| No se prevé ningún impacto ambiental. A tenor de los extensos estudios preclínicos realizados con la vacuna terapéutica viral experimental VSV-GP154 y con virus muy similares, VSV-GP128 y VSV-GP, en las especies más sensibles afectadas de forma natural por el virus VSV de tipo natural, no cabe esperar efectos adversos en los seres humanos. Además, no se prevé ninguna diseminación o propagación clínica o ambiental relevante al medio ambiente. Se ha demostrado que la vacuna terapéutica viral experimental VSV-GP154 es genéticamente estable y que no existe ningún riesgo ambiental de reversión a la virulencia por recombinación o reordenamiento. |
|---|

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es : El virus parental VSV-GP es un virus modificado por ingeniería genética que no posee el dominio multiantigénico y que no existe en la naturaleza. VSV-GP porta la GP del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) en lugar de la glicoproteína nativa. La GP del LCMV anula la neurotoxicidad incluso tras la inyección directa de altas dosis de VSV-GP directamente en el cerebro.

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Familia Rhabdoviridae

ii) Género: Vesiculovirus

iii) Especie: Virus de la estomatitis vesicular

iv) Subespecie:

v) Cepa: Indiana

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

vii) Nombre vulgar: VSV-GP

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:

Atlántico

| | |
|---|--|
| Mediterráneo | <input type="checkbox"/> |
| Boreal | <input type="checkbox"/> |
| Alpino | <input type="checkbox"/> |
| Continental | <input type="checkbox"/> |
| Macaronésico | <input type="checkbox"/> |
| ii) No | <input checked="" type="checkbox"/> |
| iii) No se sabe | <input type="checkbox"/> |
| c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> |
| d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> Se ha descrito que el Wt-VSV (Wild-type VSV) existe exclusivamente en el hemisferio occidental. Se mantiene en nichos ecológicos estables en América Central y del Sur y en México y sale de zonas tropicales para causar epidemias esporádicas en climas más fríos durante los meses de verano |

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): El VSV-GP no se encuentra en un hábitat natural. | |
| b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: | |

5. a) Técnicas de detección

| |
|--------|
| RT-PCR |
|--------|

5. b) Técnicas de identificación

| |
|------------------------|
| RT-PCR o secuenciación |
|------------------------|

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

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

En caso afirmativo, especifíquese:

El VSV-GP se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).

El Wt-VSV se asigna al grupo de riesgo 2 de conformidad con la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (Séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE).

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

| | | |
|---|-----------------------------|--|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | No se sabe <input checked="" type="checkbox"/> |
| 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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. | | |
| Dado que el VSV-GP es un virus modificado genéticamente, no existe un huésped natural y, aunque los datos clínicos actualmente disponibles son limitados, se ha demostrado que, a diferencia del wt-VSV, no afecta al ganado. | | |
| Lo que se sabe a partir del wt-VSV es que no se considera un patógeno humano; sin embargo, se ha comunicado que los seres humanos que viven en regiones enzoóticas tienen una elevada tasa de seroprevalencia y que el contacto íntimo con animales infectados puede provocar la infección de seres humanos, con síntomas seudogripales. Se cree que la transmisión a los seres humanos tiene lugar por contacto directo con lesiones activas o saliva que contiene wt-VSV infeccioso. No hay casos de seres humanos que hayan transmitido la infección a otros seres humanos o animales, aunque es probable que se produzca transmisión a través de equipos, manos, guantes y ropa contaminados. Los veterinarios, técnicos de salud animal, manipuladores de ganado, personal de laboratorio y otras personas que trabajan estrechamente con animales infectados o virus vivos corren un mayor riesgo. No obstante, la mayoría de las personas seropositivas no han tenido enfermedad clínica o han manifestado síntomas leves (habitualmente, un síndrome seudogripal leve). | | |

8. Información sobre reproducción

| | | |
|--|---------------------------------|---|
| a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: no procede | | |
| b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: no procede | | |
| c) Modo de reproducción | Sexual <input type="checkbox"/> | Asexual <input checked="" type="checkbox"/> |

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)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los virus basados en el VSV son inactivados por la luz solar y no permanecen viables durante períodos prolongados en el ambiente, excepto en lugares fríos y oscuros. Parece que los desinfectantes comunes (alcoholes, aldehídos y detergentes) son muy eficientes para inactivar el virus, al igual que una temperatura superior a 55 °C.

El VSV es sensible a todos los desinfectantes para virus con envoltura y es inactivado por ácido cresílico al 1%, compuestos fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5%, HCl al 0,4%, ortofenilfenato sódico al 2% e hipoclorito sódico. También se inactiva por calentamiento (60 °C, 30 minutos) y pueden sobrevivir temporalmente en superficies contaminadas.

10. a) Vías de diseminación

El VSV-GP es un virus recombinante y no existe una forma natural de diseminación aparte del contacto directo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No se sabe

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)

B/ES/22/12; el VSV-GP ha sido notificado el 16 de junio de 2022.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético
- iii) Sustitución de una base

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) Otro (especifíquese) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

En comparación con el virus parental VSV-GP, el VSV-GP154 posee un gen que codifica un dominio multiantigénico (Mad), constituido por antígenos específicos del páncreas, integrado en su genoma de ARN monocatenario lineal de sentido negativo.

El Mad se incluye para inducir una respuesta inmunitaria contra los antígenos tumorales incluidos.

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

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

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

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

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

| | |
|---|-----------------------------|
| a) Tipo de vector | |
| plásmido | <input type="checkbox"/> |
| bacteriófago | <input type="checkbox"/> |
| virus | <input type="checkbox"/> |
| cósmido | <input type="checkbox"/> |
| Elemento de transposición | <input type="checkbox"/> |
| Otros (especifíquense): | |
| b) Identidad del vector: | |
| c) Gama de organismos huéspedes del vector: | |
| d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable | |
| Sí <input 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 | |
| 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) | |

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) | |

sistema de rescate de virus basado en plásmidos

6. Información sobre el fragmento de inserción:

| |
|--|
| <p>a) Composición del fragmento de inserción: Codificación complementaria del ADN para el factor estimulante de las colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF) humanas.</p> <p>El dominio multiantigénico está compuesto por antígenos específicos del tumor, integrados en un genoma de ARN monocatenario lineal de sentido negativo.</p> |
| <p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción El Mad ha sido sintetizado de novo por Invitrogen, utilizando su plataforma GeneArt. La secuencia del Mad (Mad154) se deriva de secuencias antigénicas de antígenos tumorales humanos.</p> |
| <p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: GM-CSF es un potente inductor de la inmunidad antitumoral. Recluta las células presentadoras de antígenos (CPA) y las células asesinas naturales (NK), y activa y madura las CPA en el lugar tumoral, potenciando así la capacidad de ONCOS-102 para inducir inmunidad celular frente al tumor donde se replica.</p> <p>El dominio multiantigénico se incluye para inducir una respuesta inmunitaria contra los antígenos tumorales incluidos.</p> |
| <p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></p> |

Otros especifíquense):

En el VSV-GP154, la secuencia Mad se insertó en el genoma viral.

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

| | |
|--|--|
| Viroide | <input type="checkbox"/> |
| Virus ARN | <input type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): |
| Otros (especifíquense) | |
| El dominio multiantigénico (Mad) codifica antígenos específicos del tumor, todos ellos derivados de genes humanos. | |

2. Nombre completo

| |
|---|
| i) Orden y taxón superior (animales): Primate |
| ii) Familia (plantas): |
| iii) Género: <i>Homo</i> |
| iv) Especie: <i>Homo sapiens</i> |
| v) Subespecie: |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivar/línea de reproducción: |
| viii) Patovar: |

ix) Nombre vulgar:

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

| | | |
|--|--|-------------------------------------|
| a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? | | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| Especifíquese: El antígeno Mad no afecta a las propiedades del virus. | | |
| b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? | | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| Especifíquese: El antígeno Mad no afecta a las propiedades del virus. | | |
| 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"/> |

| |
|---|
| <p>Especifíquese: El antígeno Mad no afecta a las propiedades del virus.</p> |
| <p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> |
| <p>Especifíquese: El antígeno Mad no afecta a las propiedades del virus.</p> |

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

| |
|-------------------------------|
| <p>Genéticamente estable.</p> |
|-------------------------------|

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"/> |
| <p>En caso afirmativo:</p> | | |
| <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?</p> | | <input type="checkbox"/> |
| <p>animales</p> | | <input type="checkbox"/> |
| <p>plantas</p> | | <input type="checkbox"/> |
| <p>otros</p> | | <input type="checkbox"/> |
| <p>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</p> | | |

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

| |
|--|
| <p>a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:</p> <p>RT-PCR</p> |
| <p>b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:</p> <p>RT-PCR o secuenciación</p> |

F. Información sobre la liberación

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

| |
|--|
| <p>La finalidad de la liberación de VSV-GP154 en el ensayo clínico consiste en evaluar su seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral preliminar junto con otros compuestos en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático.</p> |
|--|

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"/> |
| <p>En caso afirmativo, especifíquese: La liberación se lleva a cabo en centros hospitalarios en el contexto de un emnsayo clínico</p> | |

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

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

Centro 1: START MADRID CIOCC – HM SANCHINARRO

Calle Oña, 10 () Madrid 28050

Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I

Centro 2: START MADRID - FJD

Hospital Fundación Jiménez Díaz, Avenida Reyes Católicos 2, 28040 Madrid,

Centro 2: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/ Máiquez, 7,

28009 Madrid

Centro 4: VHIO

Hospital Universitario Vall d'Hebron,

Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona

b) Área del lugar (m²):

i) lugar real de la liberación (m²):

ii) área de liberación más amplia (m²):

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede, ya que la administración solo tendrá lugar en los centros clínicos.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

No procede. La administración solo tendrá lugar en los centros clínicos. Con los procedimientos aplicados para reducir la diseminación de VSV-GP154 al medio ambiente, es muy improbable que los animales entren en contacto directo con el virus. Los datos de los estudios en animales y los escasos datos clínicos del estudio KISIMA-01 (2019-000728-16) han indicado que la diseminación viral supone un riesgo insignificante. Sin embargo, los pacientes recibirán consejos exhaustivos sobre bioseguridad antes de ser dados de alta del centro clínico para reducir aún más la posibilidad de que se disemine el OMG a otras especies.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Los pacientes recibirán una dosis intravenosa única de 10⁷ DICT50 de VSV-GP154 mientras se encuentren en el entorno clínico

b. Duración de la operación: desde el 01 de abril de 2023 al 30 de junio de 2027

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

Se han establecido unas estrategias adecuadas de gestión de riesgos para evitar o reducir al mínimo los riesgos de propagación de VSV-GP154 más allá del centro clínico, entre ellas:

- Diseño del constructo viral.
- Control de la diseminación del virus a partir de la liberación no intencionada.
- Precauciones durante el transporte.
- Precauciones durante la administración.
- Limpieza y gestión de residuos.
- Comunicación de los riesgos y precauciones a los profesionales de la salud y los pacientes.
- Se instruirá a los pacientes que tomen medidas para evitar la propagación del VSV-GP154

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

No procede (el riesgo de liberación no está relacionado con el clima español).

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

No procede

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primate

ii) Familia (plantas):

iii) Género: Homo

iv) Especie: *Homo sapiens*

v) Subespecies:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar:

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

No procede

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

No procede

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

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

Especifíquese:

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

Desconocidos

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

Ninguno

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

El VSV-GP154 es un virus ARN monocatenario que no utiliza ADN para replicarse. También se replica en el citoplasma, lo que supone que no entra en contacto estrecho con el ADN del huésped humano, por lo que el riesgo de transferencia de genes del virus a seres humanos se considera insignificante.

b) De otros organismos al OMG: No procede

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

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

No procede

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

Se hará un seguimiento estrecho de la excreción de virus (frotis yugal y nasal) en el estudio mediante PCR y, si procede, mediante cultivo viral (DICT50). Otros métodos para hacer un seguimiento de los efectos de VSV-GP154 consistirán en evaluaciones de la seguridad y la eficacia preliminar.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No cabe esperar efectos en el ecosistema porque se prevé que la excreción sea insignificante y esta se confirmará en el ensayo clínico. No se analizarán muestras ambientales para comprobar la existencia de diseminación ambiental.

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

No procede

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

La excreción viral se controlará en los pacientes incluidos en la cohorte de seguridad del estudio clínico desde el momento de la administración hasta que se obtengan al menos tres resultados negativos consecutivos de la PCR.

6. Frecuencia del seguimiento

Se hará un seguimiento de los pacientes (véase H5) para detectar excreción de virus el día del tratamiento con VSV-GP154 (es decir, día 15) y en visitas de seguimiento repetidas hasta que se obtengan tres resultados negativos consecutivos

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La eliminación de las muestras de los pacientes deberá realizarse de conformidad

con las normas relativas al tratamiento de residuos médicos que especifiquen los centros clínicos.

Todos los materiales de los pacientes deberán manipularse como artículos infectados. Para su eliminación, todos los materiales deberán descontaminarse mediante esterilización con vapor de agua, desinfección química o incineración; las agujas y los instrumentos punzantes deberán introducirse en recipientes específicos. Los residuos se gestionaran como residuos biopeligrosos o del grupo III de acuerdo a los procedimientos de los centros hospitalarios.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales vacíos y usados, componentes del sistema de administración utilizado (p. ej., agujas, catéter y jeringas), gasas y equipos de protección personal y componentes utilizados para recoger muestras de líquidos corporales tras la administración.

(b) Tratamiento de residuos

La eliminación de VSV-GP154 deberá realizarse de acuerdo con los procedimientos vigentes en los centros clínicos. La eliminación de los dispositivos y equipos que entren en contacto con VSV-GP154 deberá realizarse como residuos biopeligrosos o del grupo III

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

En caso de autoinyección accidental de un miembro del personal médico, se desinfectará el lugar de inyección y se hará un seguimiento de esa persona conforme a los procedimientos del centro.

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

Tras el alta del paciente, las superficies potencialmente contaminadas (p. ej., equipamiento del baño: grifo, inodoro, lavabo, etc.), los muebles de la habitación (mesilla, mesa, silla, suelo, barandillas, etc.) deben desinfectarse siguiendo los procedimientos locales aplicables de limpieza.

Todo vertido o material sucio deberá manipularse conforme a los procedimientos habituales de gestión de material infeccioso o contaminado.

Inactivación: El VSV-GP154 es sensible a todos los desinfectantes para virus con envoltura y es inactivado por ácido cresílico al 1%, compuestos fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5%, HCl al 0,4%, ortofenilfenato sódico al 2% e hipoclorito sódico. Inactivación física: El VSV-GP128 se inactiva por calentamiento (60 °C, 30 minutos). El VSV-GP154 sobrevive temporalmente en superficies contaminadas.

Manipulación de los vertidos: se deberá informar y advertir a los compañeros que estén cerca. Dejar que se asienten los aerosoles y, con ropa protectora, cubrir suavemente el vertido con toallas de papel y aplicar un desinfectante adecuado, empezando por el perímetro y avanzando hacia el centro. Dejar tiempo de contacto suficiente antes de proceder a limpiar (30 minutos).

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede

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

Aunque la liberación del OMG desde los pacientes a un tercero es muy poco probable, en caso de que surjan síntomas seudogripales, han de tratarse sintomáticamente.