

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/20/03
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	20/01/2020
d) Título del proyecto:	<i>“Estudio aleatorizado, controlado, de dos grupos, doble ciego y multicéntrico de Ofranergene Obadenovec (VB-111) combinado con paclitaxel frente a paclitaxel con placebo para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino y recurrente”</i>
e) Período propuesto para la liberación:	Desde Mayo del 2020 (comienzo del reclutamiento) hasta Diciembre del 2022 (fin de la fase activa del ensayo)

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Vascular Biogenics Ltd. (VBL Therapeutics)
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

El nombre del OMG es VB-111.

A continuación, se expone la nomenclatura a utilizar en este documento:

- El organismo donador: el organismo/s del cual derivan las secuencias que codifica el OMG.
- El organismo receptor: el vector vacío diseñado (sin el inserto con el transgén).
- El organismo parental: el organismo del que deriva el vector diseñado.

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)

Orden: Adenovirus

Género: Mastadenovirus

Especie: Adenovirus humano

Cadena: serotipo 5

Nombre común: Ad5

El OMG/IMP VB-111 es un agente anti angiogénico basado en un vector adenoviral. Se trata de un Adenovirus 5 no replicativo con El eliminado, portador del gen que codifica una quimera de la proteína pro-apoptótica Fas humana, bajo el control de un promotor modificado murino (PPE-1-3x). El transgén se expresa específicamente en células angiogénicas endoteliales. El OMG está orientado a fines terapéuticos para tratar tumores sólidos mediante un doble mecanismo de acción: anti angiogénico y estimulador del sistema inmune.

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

El vector VB-111 no puede replicarse después de ser inyectado. Se usan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR) para controlar, respectivamente, la cantidad de la construcción de ADN que persiste en sangre y tejidos y el nivel de transcripción del gen quimera Fas, indicativos de la respuesta funcional de las células endoteliales diana de los vasos sanguíneos expuestos a la angiogénesis en el entorno del tumor sólido. Esta metodología ha sido utilizada para mostrar la biodistribución del vector VB-111 tanto en estudios toxicológicos como en estudios preclínicos con VB-111.

Para asegurar la estabilidad genética la producción se lleva a cabo bajo Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practice*), y se verifica mediante el análisis de la pureza, la potencia y la composición.

Se demostró la estabilidad genética cuando, tras el seguimiento de 5 pases, no se observaron cambios en las secuencias, lo que es indicativo de que no se han dado eventos de recombinación que produzcan alteraciones de secuencias, asegurando la estabilidad del VB-111 con el PPE-1-3x incluido. Cada lote es analizado para detectar la presencia de adenovirus competentes para la replicación (RCA) como parte de las pruebas antes de la liberación, teniendo en cuenta que no debe haber RCA en el lote. Las PCR y RT-PCR confirmaron que la construcción genética es estable dentro de la célula infectada. Como el VB-111 es un vector defectivo para la replicación, no se replica después de la infección y no hay necesidad de comprobar el cambio o modificación genética de la construcción a través de las diferentes generaciones. Además, el hecho de que este vector se localice como un elemento episomal en el núcleo de la célula huésped en vez de integrarse en el genoma del mismo, supone una garantía adicional, pues elimina el riesgo de mutagénesis insercional.

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: GB, BG, PL, HU	

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: No aplica - Número de la notificación: No aplica	

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: USA, Canada, Israel
- Número de la notificación: No aplica

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

No hay información disponible sobre el impacto medioambiental de la liberación del VB-111. Sin embargo, la probabilidad de que el VB-111 pueda ser persistente e invasivo en hábitats naturales es bajo por las siguientes razones:

- El vector VB-111 usado en el ensayo clínico propuesto es defectivo para la replicación. El ciclo de vida del virus Adeno 5, después de infectar la célula huésped, no conlleva su integración en el genoma, sino que se replica como si fuera un elemento episomal en el núcleo de la misma, eliminando el riesgo de mutagénesis insercional.
- La ausencia de homología entre las secuencias del gen E1 integradas en la línea celular PER.C6 y las típicas del gen E1, eliminado de los adenovirus, impide que se generen RCA mediante recombinación homóloga. Por tanto, para que se genere un RCA tendría que darse un evento de recombinación no-homóloga, escenario poco probable. Cada lote es testado para detectar la presencia de RCA como parte de las pruebas antes de la liberación, teniendo en cuenta que no debe haber RCA en el lote.
- El OMG VB-111 únicamente puede replicarse en células que porten regiones que complementen regiones del gen E1. No se replicará en otras células *in vivo* o *in vitro*. Además, como el virus modificado es deficiente para la replicación tiene una capacidad mínima para la colonización, de modo que si es expuesto al medio ambiente es poco probable que sobreviva por un período largo.
- Para minimizar la liberación del OMG al medioambiente, cada OMG es producido bajo GMP en el manejo de material vivo en instalaciones apropiadas de laboratorio. Esto asegura que cualquier liberación de organismo modificado esté contenida, que sea inactivado o incinerado y que se emplee material de un solo uso. Además, la administración del OMG se realizará en habitaciones hospitalarias con acceso restringido donde los residuos/materiales utilizados para la administración del OMG se recogerán y esterilizarán por autoclave.
- Para los productos de terapia génica que se clasifican como incompetentes en replicación, se espera que la diseminación sea mínima y por un tiempo limitado. Tal y como se vio en las muestras de pacientes que recibieron 1×10^{13} Partículas Virales (PVs) del VB-111, los niveles de OMG fueron extremadamente bajos, presentes sólo en el 50% de los pacientes poco tiempo después de la inyección (3 horas), desapareciendo todas las trazas del mismo a las 6 horas.
- La toxicología y la biodistribución del VB-111 se investigó en dos estudios no clínicos en ratones C57BL/6 normales y con tumores. No se vieron efectos toxicológicos clínicamente significativos debidos al VB-111 en ninguno de los dos estudios. Se observaron algunos efectos transitorios al administrar dosis virales más altas, específicamente, cambios hematológicos

leves y algunas observaciones microscópicas leves relacionados con los efectos de vectores adenovirales.

Para concluir, el posible impacto medioambiental de la liberación del OMG es insignificante.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input 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): Adenovirus
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Adenovirus humano
iv) Subespecie: Subgrupo C
v) Cepa: Serotipo 5 humano (Ad5)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
vii) Nombre vulgar: adenovirus serotipo 5 humano (Ad5)

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

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

El organismo receptor es construido por ingeniería genética en el laboratorio y no se encuentra en la naturaleza

iii) No se sabe

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

Sí

No

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

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros, (especifiquense): Humanos.
El huésped natural del adenovirus Ad5 es el humano. El adenovirus parental Ad5 no se encuentra en ecosistemas naturales fuera de su huésped.
El receptor es un adenovirus humano deficiente para la replicación modificado en el laboratorio. No se encuentra en ecosistemas naturales.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:
No se aplica

5. a) Técnicas de detección

El organismo receptor puede ser detectado mediante PCR y análisis con enzimas de restricción.

5. b) Técnicas de identificación

El adenovirus humano es identificado mediante análisis con enzimas de restricción y PCR.

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

En cuanto a la clasificación del riesgo, el adenovirus humano está considerado como un agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de trabajadores con agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC). La designación del grupo 2 aplica a agentes que pueden causar enfermedades humanas y que podrían ser un peligro para los trabajadores, que es improbable que se propaguen a la comunidad y para los cuales la profilaxis y los tratamientos disponibles son normalmente efectivos.

No obstante, el organismo receptor (el adenovirus humano con el gen E1 eliminado) no está específicamente clasificado por la directiva de la Comunidad Económica Europea. Debido a su incapacidad para producir enfermedades y a los resultados de los estudios de toxicidad que demostraron su seguridad y tolerabilidad, el OMG no supondría un riesgo para la salud humana. Vectores adenovirales recombinantes humanos similares, con transgenes diferentes, han sido usados con anterioridad en estudios de ensayos clínicos humanos donde las autoridades reguladoras competentes los han visto como agentes biológicos de grupo 1 para la realización del estudio clínico.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos	<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.

Los Adenovirus están clasificados como grupo de riesgo 2 según la Directiva 2000/54/EC debido a su limitada patogenicidad. Los adenovirus humanos causan comúnmente infecciones asintomáticas en humanos, aunque también pueden causar infecciones del tracto respiratorio, molestias gastrointestinales o infecciones oculares con severidad variable. Son más comunes en niños y en población inmunocomprometida. El período de incubación varía entre 1 y 10 días. La mayoría de la población es seropositiva para más de una subespecie de adenovirus y puede producir anticuerpos neutralizantes rápidamente. El principal huésped es el humano y la dosis infecciosa mínima es ≥ 150 unidades formadoras de placa por vía intranasal. Normalmente, el virus entra por el tracto respiratorio o por los ojos a través de los aerosoles producidos por los individuos infectados. La mayoría de las infecciones son de escasa importancia y autolimitadas. Los adenovirus no se integran en el genoma de la célula huésped y no persisten en tejidos linfoides. Los adenovirus pueden ser transmitidos entre individuos por la vía fecal-oral, mediante las gotitas de la respiración, de la mano al ojo y por transferencia venérea.

El organismo receptor es defectivo para la replicación y es considerado como no patógeno para los organismos no diana. Además, los adenovirus no se integran en el genoma del huésped y no presentan un riesgo de activación de provirus latentes. Por último, estudios toxicológicos no clínicos mostraron que el OMG es bien tolerado y no pudieron demostrar ningún efecto tóxico sistémico significativo.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:		
No aplica. El organismo receptor es deficiente para la replicación y no se genera en ecosistemas naturales.		
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:		
No aplica. El organismo receptor deficiente en replicación no se genera en el ecosistema donde la liberación se realiza.		
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
No aplica		
d) Factores que afectan a la reproducción: No aplica		

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)

El receptor es defectivo para la replicación. Se realizan pruebas para confirmar que el OMG no contiene adenovirus competentes en replicación (RCA).

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Aunque el adenovirus parental puede sobrevivir hasta 8 semanas en superficies ambientales a temperatura ambiente, el organismo receptor es defectivo para la replicación, por lo que no se espera la supervivencia, multiplicación o dispersión y, por tanto, tampoco la del OMG tras su liberación durante el estudio clínico propuesto. Además, la presencia de RCA es evaluada en el OMG como un control de calidad en las pruebas de liberación.

Los adenovirus son resistentes a la deshidratación y son capaces de persistir en aerosoles y agua. Pueden conservarse congelados durante años. Los adenovirus se inactivan mediante agentes químicos comunes (p.e. lejía al 0,5% de cloro activo (por ejemplo 5 g/l de cloro activo). Estos virus también son susceptibles a inactivación por calor o autoclave a 121°C durante 20 minutos. Estos factores aplicarán por tanto al organismo receptor y al OMG.

10. a) Vías de diseminación

Los adenovirus se transmiten eficazmente por contacto directo a través de aerosoles contaminados y gotitas de agua, e indirectamente por contacto con objetos contaminados con secreciones respiratorias provenientes de personas infectadas y a través de la ruta fecal-oral.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la diseminación del adenovirus incluyen la dosis administrada, la formación de aerosoles y la proximidad de huéspedes propensos no infectados a los sujetos tratados.

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 hay modificaciones previas.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado esperado de las modificaciones genéticas descritas más abajo es desarrollar un vector adenoviral recombinante defectivo para la replicación capaz de expresar el transgén quimera Fas para un fin terapéutico. Las modificaciones genéticas incluyen la delección del factor transcripcional E1, el cual es requerido para la replicación viral, y la inserción de un transgén proapoptótico bajo el control del promotor preproendotelina modificado (PPE-1-3x). La quimera está compuesta por el dominio extracelular del TNFR1 humano (Receptor 1 del Factor de Necrosis Tumoral, p55) y por el dominio transmembrana y dominios intracelulares de Fas. VB-111, a través del promotor PPE, restringe la expresión del transgén quimera Fas a las células endoteliales angiogénicas de los vasos sanguíneos que nutren a los tumores. El transgén quimera Fas se expresa en el tumor provocando la apoptosis de las células de los vasos sanguíneos nuevos que se forman, cortando así el flujo de nutrientes y oxígeno hacia el tumor, sin dañar los tejidos sanos del organismo huésped.

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 checked="" type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifiquense):	
b) Identidad del vector: El OMG se construyó a partir de un cósmido que contiene la mayor parte del genoma del adenovirus tipo 5, así como una homología parcial con el plásmido adaptador, que permite la recombinación entre ambos (el cósmido y el plásmido). La unidad transcripcional temprana E1 fue eliminada de la base del cósmido. Se inserto en el plásmido adaptador el casete portador del promotor PPE y el transgén Fas-c.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El vector adenoviral final puede replicarse únicamente en células que expresen E1 (en este caso, células PER.C6).	
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, (especifiquense)	

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

La selección del adenovirus con el vector insertado se llevó a cabo mediante la purificación de las placas después de la transfección de las células PER.C6, seguida de una extracción de ADN para cada placa. El ADN fue entonces analizado mediante análisis de restricción, mediante PCR usando cebadores o primers específicos frente al transgén y secuenciación final.

Las células PER.C6 se utilizaron como una plataforma de producción de vectores virales, estas células poseen la propiedad de evitar la formación de RCA. Esta línea celular fue continuamente analizada para detectar impurezas (por ejemplo, bacterias, hongos, contaminaciones virales). La línea celular se usó para generar el OMG VB-111.

La generación de virus en las células PER.C6 se confirmó mediante la observación de los efectos citopáticos de los virus en dichas células.

La falta de homología entre las secuencias E1 integradas en las células PER.C6 y la secuencia E1 eliminada del genoma del adenovirus impide la generación de RCA por recombinación homóloga. Las partículas de VB-111 producidas se verifican mediante análisis con enzimas de restricción, análisis de PCR y secuenciación completa del ADN del vector.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El OMG VB-111 (35207 pb) incluye el genoma del adenovirus tipo 5 (con la región E1 delecionada y la inserción del transgén Fas-c bajo el control del promotor preproendotelina modificado).

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

Las células PER.C6 se co-transfectaron con el plásmido linealizado que contiene el inserto PPE-Fas-c y el cósmido base linealizado (con la región E1 delecionada). La co-transfección en las células se llevó a cabo con lipofectamida. La generación del virus se comprobó por los efectos citopáticos del virus.

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)

No aplica

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El inserto contiene un transgén proapoptótico humano quimera, Fas (Fas-c), así como el promotor murino preproendotelina modificado (PPE-1-3x). La secuencia quimera está constituida por el dominio extracelular del TNFR1 (Receptor 1 del Factor de Necrosis Tumoral, p55) humano y por los dominios intermembrana e intracelulares de Fas. El promotor PPE-1-3x modificado proporciona al OMG especificidad por las células endoteliales de los vasos sanguíneos y permite la expresión del transgén.

La abundancia de TNF en el medio tumoral permite la activación del receptor de TNF que forma parte del OMG, y que a su vez activa a Fas, conduciendo a la apoptosis celular. El objetivo de la modificación del promotor de 1x a 3x (elemento endotelial específico expresado por triplicado) es aumentar la especificidad del promotor por las células endoteliales.

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

La secuencia del transgén quimera Fas deriva del humano, y la secuencia del promotor PPE modificado es de origen murino.

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

La función prevista del OMG tiene un doble mecanismo de acción en los vasos sanguíneos que nutren los tumores sólidos: es anti-angiogénico y desencadena una respuesta inmune específica frente al tumor.

El promotor modificado PPE-1 (PPE-1-3x): Este promotor induce especificidad por los vasos sanguíneos. La alta y específica activación del promotor murino PPE-1 en las células endoteliales vasculares se debe a la presencia de elementos reguladores en el promotor. El promotor murino PPE-1 contiene un elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) que aumenta su expresión en condiciones de hipoxia y en un medio rico en citoquinas, tal y como ocurre en la angiogénesis tumoral. El promotor PPE-1 modificado, PPE-1-3x, lo hace más específico a los vasos angiogénicos en el ambiente tumoral. La especificidad del promotor PPE-1 para expresar genes eficientemente en los vasos sanguíneos angiogénicos se demostró previamente en estudios *in-vitro* e *in-vivo* (Harats et al, 1995; Varda Bloom, et al, 2001).

Quimera Fas: la quimera está compuesta por el dominio extracelular del TNF-R1 humano y los dominios intermembrana e intracelulares del Fas. Hasta que se une al TNF, el receptor de TNF induce la actividad proapoptótica del gen Fas, provocando la muerte de los vasos angiogénicos que nutren al tumor.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Integrado en el genoma del adenovirus.

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 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):	
Transgén pro-apoptótico humano Fas.	
Promotor murino PPE-1	

2. Nombre completo

Para el promotor del transgén

i) Orden y taxón superior (animales): Rodentia
ii) Familia (plantas): N/A
iii) Género: Mus
iv) Especie: Musculus
v) Subespecie: N/A
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: Ratón
Para el transgén:

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): Hominidae
iii) Género: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecie: N/A
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: Humano

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 No No se sabe

Especifíquese

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

Sí No No se sabe

Especifíquese:

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

Sí No No se sabe

Especifíquese:

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

Sí No No se sabe

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

[Ver A.3.\(c\)](#)

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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

El OMG es defectivo para la replicación y no es considerado patogénico para el huésped o para organismos no diana.

En caso afirmativo:

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

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

La toxicología y la biodistribución del VB-111 se investigó en dos estudios no clínicos en ratones C57BL/6 normales y con tumores. No se vieron efectos toxicológicos clínicamente significativos debidos al VB-111 en ninguno de los dos estudios. Se observaron algunos efectos transitorios al administrar dosis virales más altas, específicamente, cambios hematológicos leves y algunas observaciones microscópicas leves relacionados con los efectos de vectores adenovirales.

Los estudios clínicos realizados hasta ahora (6 estudios de fase 1, 2 y 3) con el OMG han demostrado que no hay efectos toxicológicos importantes relacionados con el mismo. En general, el VB-111 ha sido bien tolerado. El riesgo más común asociado con el VB-111 que se ha identificado ha sido los síntomas transitorios relacionados con la gripe que incluyen fiebre, escalofríos y fatiga (generalmente de leves a moderados, en el día del tratamiento del estudio y resueltos en 24 horas). Otros efectos adversos frecuentes incluyen náuseas, vómitos diarrea, constipado, debilidad muscular, dolor de cabeza, hipertensión y taquicardia transitoria e hipotensión. No se observaron efectos adversos en el medio ambiente.

Aunque los adenovirus humanos pueden originar más infecciones en la población inmunocomprometida, al tratarse de un adenovirus defectivo para la replicación el OMG no es considerado patógeno para humanos.

Además, el OMG no supone un riesgo para la integración o activación de provirus latentes.

Al ser defectivo para la replicación, el OMG no presenta capacidad para la colonización.

En el hipotético caso de que el OMG se libere al medioambiente su supervivencia a largo plazo es difícil. No interferiría con ningún profiláctico antimicrobiano o tratamientos terapéuticos y no contiene ninguna secuencia (como genes de resistencia a antibióticos) que puedan otorgarle tales capacidades. Debido a su incapacidad para producir enfermedades y a los resultados que demuestran su seguridad y tolerabilidad, el OMG no supone un riesgo para la salud humana.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:
La identidad del OMG se confirma por PCR

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad del VB-111 se confirma por PCR y mediante el análisis con enzimas de restricción.

PCR: se amplifica una secuencia única presente en el VB-111 utilizando una pareja de primers o cebadores específicos para el promotor y el transgén (PPE and p55).

Análisis mediante enzimas de restricción: tanto el VB-111 como una secuencia de ADN de referencia se digieren utilizando tres enzimas de restricción. El mapa de digestiones del VB-111 se analiza con respecto al material de referencia digerido.

La potencia del VB-111 se determina mediante el ensayo de unidades formadoras en placa y mediante análisis biológicos de la potencia relativa.

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación es evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la administración intravenosa del OMG en combinación con paclitaxel comparado con el placebo y el paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino.

El OMG se liberará en el contexto de un ensayo clínico, en los Centros Investigación identificados bajo la responsabilidad de los Investigadores Principales, como parte de un ensayo clínico multicéntrico internacional. La liberación actual implica la administración del OMG por la vía intravenosa. La administración del OMG tendrá lugar en las habitaciones clínicas designadas y será llevado a cabo por personal especializado y entrenado. Se proporcionarán instrucciones detalladas sobre cómo prevenir contaminaciones por el OMG, a todo el personal implicado en el manejo o manipulación del producto.

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

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

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

El OMG se administrará durante el ensayo clínico propuesto en las siguientes localizaciones:

Centros del Estudio Clínico	Sitio de Preparación	Sitio de Administración
Hospital Universitario Clínico San Carlos C/Profesor Martín Lagos s/n 28040- Madrid	Servicio de Farmacia Clínica Planta Baja	Hospital de Día Planta -1
Instituto Catalán de Oncología –Hospital Duran I Reynals Avinguda de la Gran Via de l'Hospitalet, 199, 08908 - L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona	Servicio de Farmacia Planta Baja	Hospital de Día 7ª Planta
MD Anderson Cancer Center C/Arturo Soria Nº 270 28033- Madrid	Servicio de Farmacia Planta -1	Hospital de Día 1ª Planta
Hospital Universitario Virgen del Rocío Av. Manuel Siurot, s/n 41013- Sevilla	Servicio de Farmacia Planta -1	Hospital de Día Planta Baja
Consorcio Hospitalario General Universitario de Valencia Avenida Tres Cruces Nº 2 46014-Valencia	Servicio de Farmacia Pabellón B Planta Baja	Hospital de Día Pabellón B 1ª Planta
Hospital Universitario de Donostia Paseo Dr. Begiristain, s/n 20014- San Sebastián	Servicio de Farmacia Edificio Gipuzkoa Planta -1	Hospital de Día Edificio Gipuzkoa 2ª Planta

- b) Área del lugar (m²):

i) lugar real de la liberación (m²):

ii) área de liberación más amplia (m²):

La administración se llevará a cabo en una habitación del hospital.

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

No aplica debido a que la liberación ocurrirá durante un ensayo clínico en instalaciones hospitalarias/clínicas específicas.

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

No aplica debido a que la liberación ocurrirá durante un ensayo clínico en instalaciones hospitalarias/clínicas específicas.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

La dosis máxima administrada será de 1×10^{13} Partículas Virales (PV) por tratamiento. La cantidad total de OMG que se va a liberar (~200 Dosis) es de 2×10^{15} PV.

La diseminación esperada en orina es mínima, ya que en los pacientes en los que se detectaron niveles de Adenovirus 5 en la misma, su presencia fue transitoria y únicamente dentro de las primeras 3 horas después de la administración IV. En el estudio clínico GT-111001, en las cohortes 1-7, los pacientes que recibieron 1×10^{13} PV de OMG, a las 3 horas tenían niveles muy bajos de OMG detectable en orina, y su presencia había desaparecido completamente a las 6 horas tras el tratamiento. Hasta la fecha, el desarrollo del programa clínico del VB-111 incluye 5 ensayos clínicos completos (de Fase 1 a Fase 3) llevados a cabo en USA, Canadá e Israel. En general, el VB-111 ha sido bien tolerado

b. Duración de la operación:

La administración del OMG por paciente durará aproximadamente 1 hora.

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

La liberación del OMG se realizará dentro del contexto de un ensayo clínico, según está dispuesto en el protocolo clínico. El producto deberá ser preparado según las condiciones que se aplican para la preparación de las medicinas inyectables. La cantidad de OMG suministrada a cada centro se limitará a la cantidad necesaria para su administración a los pacientes, y el acceso al producto estará restringido sólo al personal autorizado.

El OMG será entregado los centros en viales cerrados, correctamente etiquetados y envasados. La preparación y administración del producto se realizará por personal debidamente entrenado, bajo la responsabilidad del investigador principal y Buenas Prácticas Clínicas.

El área de trabajo en la que el VB-111 será preparado para su inyección se limpiará antes y después de la manipulación con solución aséptica, como 0,9% Virkon, Cavicide, 5,25% de hipoclorito de sodio (lejía diluida 1:10), o con Etanol al 70%, todas conocidas por ser efectivas contra adenovirus.

Todas las transferencias del OMG tras la preparación deberán ser realizadas utilizando un contenedor cerrado. En caso de derrames accidentales, las superficies contaminadas se tratarán con los desinfectantes apropiados. Los materiales contaminados se retirarán de la habitación y conservados en contenedores sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como desecho médico biopeligroso.

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

No aplica. Todas las administraciones de OMG se realizan en instalaciones/habitaciones hospitalarias/clínicas convencionales en las instituciones clínicas listadas.

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

Hasta la fecha, el Desarrollo del programa clínico del VB-111 incluye 5 ensayos clínicos completos (de Fase 1 a Fase 3) llevados a cabo en USA, Canadá e Israel. En general, el VB-111 ha sido bien tolerado. El riesgo más común asociado con el VB-111 que se ha identificado ha sido los síntomas transitorios relacionados con la gripe que incluyen fiebre, escalofríos y fatiga (generalmente de leves a moderados, en el día del tratamiento del estudio y resueltos en 24 horas). Otros efectos adversos presentados frecuentemente incluyen náuseas, vómitos diarrea, constipado, debilidad muscular, dolor de cabeza, hipertensión y taquicardia transitoria e hipotensión.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): Hominidae
iii) Género: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecies: N/A
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/Línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: Humano

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

[El VB-111 se administrará vía intravenosa a pacientes con cáncer de ovario resistente a platino. El mecanismo de acción previsto del OMG es la destrucción selectiva mediante apoptosis de los vasos sanguíneos angiogénicos del tumor, sin dañar ni la vasculatura normal ni los tejidos no cancerosos del organismo huésped. EL VB-111 contiene un promotor murino preproendotelina modificado \(PPE-1- x 3\) que dirige la expresión del transgén quimera humano Fas \(Fas humano y el receptor TNF\) en las células endoteliales angiogénicas. Esta expresión lleva a la apoptosis, mediada por TNF- \$\alpha\$ \(presente en el entorno próximo al tumor\), de los vasos que crecen en el tumor.](#)

[Además, se ha visto que VB-111 llevaría a cabo una activación inmunooncológica local, induciendo la infiltración de células T-CD8 dentro del tumor, lo que vendría acompañado de la apoptosis de las células tumorales.](#)

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

[La posibilidad de transferencia génica a otras especies es mínima bajo las condiciones de la liberación clínica propuesta del OMG. El OMG se administrará a los sujetos en una habitación de hospital/clínica estándar y es improbable que esté en contacto con otras especies animales. Además, que el OMG sea defectivo para la replicación limita cualquier oportunidad de transferencia génica y no es patógeno. El rango de huésped del virus adeno5 se limita a los seres humanos, por lo que no habría interacciones con otros organismos.](#)

Además, la información genética portada por el OMG se mantiene episomal en las células infectadas, eliminando así el riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped.

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:

El OMG tiene muy disminuida su competitividad en comparación con el Ad5 de tipo silvestre debido a la delección de la región E1, que anula su capacidad de replicación. Además, en comparación con el de tipo silvestre, el vector VB-111 tiene menor capacidad de supervivencia. En conclusión, en comparación con el adenovirus humano parental, el OMG se ha modificado para que sea defectivo para la replicación y no hay base para creer que la inserción del transgén al OMG promueva algún tipo de selección tras la liberación que incremente su invasividad.

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

Debido al contexto de la liberación del OMG propuesta, la administración del OMG a los sujetos tendrá lugar en una habitación de hospital/clínica con acceso restringido, así que es improbable que el OMG esté en contacto con algún organismo no diana del medioambiente.

Las características del VB-111 lo hacen menos patógeno e infeccioso que el Ad5 de tipo silvestre. Como las infecciones del Adeno 5 de tipo silvestre son abundantes en la población, hay una amplia presencia de anticuerpos neutralizantes anti-Adeno5 en el torrente sanguíneo. Estos anticuerpos neutralizantes constituyen una barrera adicional frente al hipotético efecto patogénico viral. En conjunto, no habría consecuencias sistémicas significativas por el uso del VB-111.

En caso de exposición involuntaria de organismos no diana, la diseminación es improbable porque el OMG es incapaz de completar el ciclo de replicación viral, lo que lo hace no virulento e incapaz de diseminarse en organismos diana o en organismos no diana.

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

No aplica. Existe la posibilidad de que el personal del estudio clínico quede expuesto al OMG accidentalmente. Como la administración del OMG se llevará a cabo por personal médico especializado y entrenado, esta posibilidad y el riesgo inherente asociado se considera mínimo. La transmisión secundaria a familiares de los pacientes también se considera improbable.

i) Orden y taxón superior (animales): N/A

ii) Familia (plantas): N/A
iii) Género: N/A
iv) Especie: N/A
v) Subespecie: N/A
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: N/A

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>El intercambio de material genético entre el OMG y otros organismos es muy improbable (ver sección G.3)</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>El intercambio de material genético entre otros organismos y el OMG es muy improbable (ver sección G.3)</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>Infectividad y patogenicidad a especies no humanas: los adenovirus humanos tienen una variedad de huéspedes limitada. En comparación con las células epiteliales humanas, la infección de células en cultivo de otras especies es mucho más baja o no hay producción. A continuación, se exponen ejemplos de la capacidad del Ad5 salvaje para replicar en diferentes especies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las células de mono Rhesus no son permisivas a la replicación de Ad5, mientras que las líneas celulares derivadas del mono verde africano son, generalmente, semipermisivas. • Se ha demostrado que el Ad5 humano tiene replicación fallida en células caninas. • Entre los roedores, hámster y ratas algodóneras se ha propuesto un modelo compatible con la infección respiratoria con adenovirus humanos. Las células de hámster son permisivas a la replicación de Ad5, aunque significativamente menos permisivas que las células humanas, mientras que las células de ratón son semi-permisivas. <p>Dado que el VB-111 es un Ad5 en el que los genes virales E1A y E1B se han eliminado, el ciclo de vida del virus no puede completarse. Por eso, el VB-111 es un virus Adeno5 deficiente para la replicación que no infectaría especies no humanas ni causaría efectos tóxicos.</p>

Los Adenovirus son considerados virus no integrativos por su incapacidad para integrarse en el genoma de sus huéspedes. Por eso, hay escasa oportunidad de que se de transferencia génica entre el OMG VB-111 y las células huésped.

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 hay datos disponibles sobre la transmisión de VB-111 entre humanos o a animales.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)

No aplica

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

El seguimiento de los efectos del OMG en los pacientes se realizará mediante las siguientes evaluaciones, descritas en el protocolo clínico: exámenes físicos, signos vitales, recuentos en sangre completa, seguimiento de la supervivencia, tasa global de respuesta, niveles de CA-125 y notificación de efectos adversos.

La evaluación de la seguridad, para todos los sujetos que participarán en el ensayo clínico, se llevará a cabo durante la duración de la liberación del OMG, y continuará hasta un máximo de 5 años tras la aleatorización.

Los efectos del OMG serán rutinariamente medidos y monitoreados de acuerdo al protocolo del ensayo clínico. Los métodos de rastreo incluyen la evaluación de la seguridad del OMG, la eficacia (supervivencia en general) y la tolerancia del OMG. Algunos de los métodos empleados de rastreo del OMG en tejido del paciente son RT-PCR e hibridación *in situ*.

Las visitas de seguimiento serán cada 8-10 semanas durante el tratamiento y cada 12 semanas hasta el final del seguimiento. Los pacientes serán seguidos por supervivencia hasta su muerte por un máximo de 5 años después de la aleatorización. No se ha planeado el seguimiento ambiental o del personal sanitario que participará en el estudio del OMG durante la realización del ensayo clínico.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No hay riesgo de diseminación del OMG al ecosistema ya que no hay excreción y los virus no tienen capacidad replicativa. Por tanto, no se ha planeado un seguimiento del ecosistema ni se considera necesario.

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

No aplica, ya que el VB-111 no tiene capacidad de replicación, diseminación o supervivencia fuera del organismo huésped en el que será administrado. Es muy improbable que el material genético del OMG (VB-111) se transfiera a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplica. El VB-111 será administrado por vía intravenosa en habitaciones designadas y específicas en cada centro clínico participante.

5. Duración del seguimiento

Ver sección H.1. La evaluación de la seguridad se realizará en todos los pacientes que participen en el ensayo clínico y hasta la conclusión del estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

Según la pauta de administración establecida en el protocolo del estudio, los sujetos serán monitorizados de manera rutinaria en cuanto a eventos de seguridad o de otra índole clínica durante las visitas programadas en el periodo de liberación del OMG, y durante el periodo de seguimiento después de la última administración. Se han

programado visitas de monitorización cada 8-10 semanas durante el tratamiento, y cada 12 semanas una vez finalizado el tratamiento hasta el final de seguimiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El área de trabajo en la que el VB-111 será preparado para su inyección se limpiará antes y después de la manipulación con solución antiséptica (como Virkon al 0,9%, Cavicide al 5,25%, hipoclorito de sodio -lejía diluida 1:10- o Etanol al 70%), todas efectivas contra adenovirus.

La/s habitación/es en las que tendrá lugar la administración del OMG se limpiarán de manera estándar usando una solución desinfectante estándar para limpiar superficies y suelos. Cualquier otro instrumento desechable u otros materiales utilizados durante el proceso de preparación de la dosis se desecharán según las prácticas estándar de la institución para materiales biológicos.

En caso de derrame accidental o contaminación, cada superficie contaminada deberá tratarse siguiendo los procedimientos institucionales pertinentes para productos biológicos. La eliminación de material contaminado se realizará en contenedores sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como residuos biológicos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todo material en contacto con el OMG deberá ser considerado contaminado y deberá ser descontaminado con hipoclorito de sodio al 5,25% (lejía, dilución máxima 1:10) o utilizando esterilización con vapor o incineración. Cualquier bolsa de transfusión, cualquier vial abierto o material no utilizado se dispondrá en el lugar o en farmacia según la ficha de datos de seguridad del material o en el lugar correspondiente según el procedimiento de residuos biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Cada dosis es preparada de dos viales de cristal de borosilicato de 10mL (cerrados y tapados con cierre de aluminio) cada uno conteniendo 5ml de VB-111, diluida en solución salina. La preparación se llevará a cabo utilizando una jeringa.

Teniendo en cuenta que esta preparación de la dosis tendrá lugar para el estudio en cada uno de los estados miembros en los que se desarrollará el mismo, el número estimado de viales, tapones y tapas del VB-111 será de aproximadamente 400.

Durante el estudio se generarán otros residuos como bolsas de transfusión, jeringas, equipamiento de protección del personal (por ejemplo, guantes, batas) y material usado para limpiar derrames.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los residuos generados se eliminarán como residuos biopeligrosos.

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 contaminación, el personal del estudio clínico lo notificará al investigador principal y al Clinical Research Associate. Todo el personal será instruido en los procedimientos a seguir en caso de liberación debido a derrames u otros accidentes.

- **Preparación del OMG:** el paso en el que hay una mayor probabilidad de liberación accidental del OMG es durante la preparación de la dosis final en la Farmacia. Las medidas de control incluyen trabajar en cabinas de bioseguridad (BSL2), ropa de protección y guantes, procesos de limpieza, instrucciones para la eliminación de residuos y procedimientos ante derrames.
- **Administración del OMG:** el transporte de la bolsa de transfusión desde el lugar en el que el OMG es preparado en la farmacia hasta la cama del paciente se realizará en una bolsa sellada secundaria para evitar derrames. El personal estará entrenado en la eliminación y limpieza en caso de derrame. El personal hospitalario que administrará el OMG VB-111 deberá llevar ropa o traje protector, así como otras medidas protectoras como gafas y guantes.
- **Derrames:** en caso de derrame accidental, cubrir el derrame con una toalla de papel absorbente y tratar la superficie contaminada con los desinfectantes apropiados (como Virkon al 0,9%, Cavicide al 5,25%, hipoclorito de sodio -lejía diluida 1:10- o Etanol al 70%), asegurándose de llevar el equipamiento de protección adecuado. Los materiales contaminados se retirarán de la habitación y se desecharán en contenedores sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como residuos biológicos.
- **Exposición accidental al VB-111:** la exposición accidental del personal sanitario al VB-111 deberá ser tratada siguiendo las medidas recogidas abajo.
 - **Pinchazo de la aguja:** Lavar inmediatamente el área expuesta con grandes cantidades de agua y jabón para diluir, limpiar y eliminar el vector viral del área afectada. Recibir atención médica.
 - **Contacto con ojos:** Enjuagar inmediatamente los ojos durante al menos 15 minutos. Separar los párpados con los dedos para asegurarse de que se han lavado los ojos adecuadamente. Recibir atención médica.
 - **Inhalación:** cuando se inhalen aerosoles correspondientes al OMG, trasladar a la persona inmediatamente a un lugar con aire fresco. Recibir atención médica.
 - **Ingesta:** Enjuagar la boca con agua. Recibir atención médica.
 - **Contacto con la piel:** Lavar inmediatamente el área expuesta con grandes cantidades de agua y jabón para diluir, limpiar y eliminar el vector viral del área. Recibir atención médica.

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

Ver sección J.1

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 aplica, ya que no habría exposición de plantas o animales.

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

Se realizará un seguimiento a los pacientes para informar de la incidencia de efectos adversos y de efectos adversos graves según el protocolo clínico. Cada efecto adverso grave se registrará y se evaluará por el personal sanitaria del hospital y por el promotor del estudio, y las Autoridades Sanitarias serán informadas cuando sea necesario. No se han considerado necesarios planes específicos para la protección del medioambiente por las razones desarrolladas anteriormente.

Debido a los controles exhaustivos en el transporte, almacenamiento, administración, eliminación y monitorización de la administración del OMG, el riesgo de liberación accidental de los OMG de referencia al medioambiente, o un efecto indeseable debido a esa liberación accidental, se considera extremadamente raro.

Referencias

Harats D, Kurihara H, Belloni P, Oakley H, Ziober A, Ackley D, Cain G, Kurihara Y, Lawn R, Sigal E. Targeting gene expression to the vascular wall in transgenic mice using the murine preproendothelin-1 promoter. *JCI*, 95:1135-1344, 1995.

Varda-Bloom N, Shaish A, Gonen A, Levanon K, Greenberger S, Ferber S, Levkovitz H, Castel D, Golberg I, Afek A, Kopolovitch Y, Harats D. Tissue-specific gene therapy directed to tumor angiogenesis. *Gene Therapy*. 8: 819-827, 2001