

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/23/14
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	30 de mayo de 2023
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I abierto, de aumento progresivo de la dosis y de ampliación para evaluar la seguridad y la eficacia de VSV-GP-CD80Fc en pacientes con tumores sólidos avanzados
e) Período propuesto para la liberación:	De octubre de 2023 a noviembre de 2025.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Boehringer Ingelheim España, S.A
-------------------------------------	----------------------------------

- 3. Definición del OMG** El VSV-GP-CD80Fc es un virus de la estomatitis vesicular (Vesicular Stomatitis Virus, VSV) recombinante que contiene la glucoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (Lymphocytic Choriomeningitis Virus, LCMV) en lugar de la glucoproteína VSV-G nativa y expresa una molécula CD80Fc recombinante. Está diseñado para ser competente en la replicación, y su propósito es infectar, replicar y matar las células cancerosas con deficiencia de interferón. La molécula CD80Fc se insertó en el genoma de VSV-GP para respaldar el concepto de activación de células inmunitarias residentes en el cáncer.

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: *Vesicular stomatitis Indiana virus* (Virus de la estomatitis vesicular serotipo Indiana)

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

El producto farmacéutico derivado de un inóculo de virus maestro caracterizado consiste en una mezcla de virus con alteraciones genómicas menores como las típicas de los virus de ARN de cadena negativa sin función de corrección en la replicasa del virus. Hay dos variantes de secuencia más abundantes, que tienen un perfil de abundancia uniforme entre diferentes producciones de productos farmacéuticos.

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: FR y SE	

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: Estados Unidos (EE. UU)
- Número de la notificación: IND 29019

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

El riesgo general del vector clínico para humanos o no humanos y el medio ambiente se considera bajo en base a la siguiente justificación:

- El virus parental VSV y LCMV están clasificados en el grupo de riesgo 2 (BSL 2), con patogenicidad en humanos limitada.
- Baja capacidad de VSV-GP-CD80Fc para sobrevivir fuera del huésped.
- La ausencia de integración del virus en el genoma del huésped (la replicación del genoma de ARN del virus se produce en el citoplasma) hace que la recombinación con otros virus sea altamente improbable.
- La modificación genética del vector clínico no aumenta la patogenicidad ni la toxicidad del virus.
- La respuesta inmunitaria innata apoya el control temprano de la infección viral y limita la propagación del virus. Además, la respuesta adaptativa frente al antígeno del virus asegura la eliminación viral completa.
- Los datos históricos de seguridad usando el VSV parental en estudios clínicos a gran escala.
- Se implementarán estrategias de gestión de riesgos para evitar la liberación no deseada de VSV-GP-CD80Fc en el medio ambiente durante los ensayos clínicos planificados.
- El riesgo de infección o enfermedad en el ganado es un problema teórico debido a la naturaleza del virus VSV parental.
- La transmisión de humanos a animales es poco probable debido a los bajos niveles previstos de excreción del virus por parte de los pacientes administrados y las estrategias de gestión de riesgos para evitar el contacto directo de las personas vacunadas con los animales durante el período de posible excreción.

En conclusión, se espera que los riesgos para los seres humanos y el medio ambiente por la exposición al VSV-GP-CD80Fc sean muy bajos. No obstante, se implementarán las medidas de gestión de riesgos descritas durante los ensayos clínicos planificados para limitar la exposición a VSV-GP-CD80Fc en la mayor medida posible.

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

El VSV-GP-CD80Fc se deriva de la secuencia publicada del virus de la estomatitis vesicular (VSV serotipo Indiana). Este VSV(wt) se describirá en las siguientes secciones.

a) Indíquese si el organismo receptor o parental 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)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Mononegavirales</i> <i>familia Rhabdoviridae</i>
ii) Género: <i>Vesiculovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus de la estomatitis vesicular serotipo Indiana</i>
iv) Subespecie: -
v) Cepa: <i>Indiana</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>VSV</i>
vii) Nombre vulgar: -

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico <input type="checkbox"/>	
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 informa de que el VSV(wt) existe exclusivamente en el hemisferio occidental. Se mantiene en nichos ecológicos estables en América Central y del Sur y en México y emerge de las 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

En simbiosis con animales

Otros, (especifíquense): Los huéspedes naturales del VSV(wt) son principalmente el ganado domesticado, como el ganado vacuno, los caballos y los cerdos, y raramente las ovejas, las cabras y los camélidos. Es endémico en los continentes americanos. Tanto en condiciones de laboratorio como de campo, se ha demostrado que la infección por VSV(wt) es posible en otras especies animales, como roedores y conejos. Todavía no está claro cuál es el reservorio natural definitivo y no se han establecido los ciclos de transmisión entre los vectores y la fauna silvestre.

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

5. a) Técnicas de detección

RT-PCR

5. b) Técnicas de identificación

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

- El virus de la estomatitis vesicular serotipo Indiana se asigna al grupo de riesgo 2 según 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).

- Según la declaración de posición del ZKBS (BVL, Alemania), el VSV se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).

- Según las listas belgas publicadas por el Servicio de Bioseguridad y Biotecnología (SBB), el virus de la Estomatitis Vesicular serotipo Indiana corresponde al grupo de riesgo 2 (BSL 2) para humanos y al grupo de riesgo 3 (BSL 3) para animales.

- Francia ha clasificado el virus Indiana de la estomatitis vesicular según el «Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés» del Haut Conseil des biotechnologies como grupo de riesgo 2 (BSL 2).

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"/>	generalmente apatógenos, la enfermedad se considera leve y autolimitada
animales	<input checked="" type="checkbox"/>	puede afectar al ganado con una enfermedad no letal autolimitada
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.		
<u>Patogenicidad:</u>		
En regiones endémicas (p. ej., los continentes americanos), el VSV infecta al ganado, como vacas, caballos y cerdos, causando una enfermedad autolimitada leve. La transmisión ocurre principalmente a través de insectos hematófagos como la mosca negra, la mosca de la arena, los mosquitos Aedes y las beatillas.		
Se considera que el VSV tiene una patogenicidad limitada en humanos. La infección en humanos se ha descrito en regiones enzoóticas con cursos leves o asintomáticos, con confirmación serológica de una infección previa. El VSV no es endémico en la UE.		
<u>Posible activación de virus latentes (provirus):</u>		
No se ha demostrado y no se esperaba para VSV (replicación citoplasmática/ausencia de integración viral en el genoma del huésped).		
<u>Capacidad de colonizar otros organismos:</u>		
No se espera una colonización más allá de la fase de infección aguda y autolimitada dentro del huésped por VSV. No hay un curso de infección crónico o latente, ni una supervivencia y propagación del VSV fuera del huésped.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
El ciclo de replicación viral en las células infectadas es aproximadamente de 6 a 24 horas. El período de incubación en animales suele ser de 2 a 8 días; sin embargo, también se han comunicado períodos de incubación más largos o más cortos. Por el contrario, se han desarrollado lesiones o fiebre en 1 a 3 días en algunos caballos y cerdos infectados.
El VSV se puede transmitir a los seres humanos que entran en contacto cercano con animales infectados. El período de incubación suele ser de 3 a 4 días. La

manifestación clínica más frecuente es una enfermedad similar a la gripe limitada de 3 a 5 días de duración.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

En las células tumorales humanas, el tiempo de replicación del VSV es aproximadamente de 6 a 24 horas. No se espera que la infección se propague a otros organismos durante la aplicación del OMG VSV-GP-CD80Fc a pacientes con cáncer.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

- Como virus, VSV depende de la célula huésped y del estado funcional y metabólico de la célula.

- El VSV es muy sensible a las respuestas antivirales innatas de las células humanas infectadas y las células circundantes, lo que detiene la propagación y la diseminación dentro del tejido. Habitualmente, las células tumorales humanas muestran deficiencias en estas respuestas antivirales y el VSV puede propagarse selectivamente en dichos tejidos tumorales sin infectar las células normales.

- El VSV depende de la temperatura, con una capacidad de replicación limitada fuera de un intervalo de temperatura de 28-37 °C.

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

El VSV tiene una capacidad de supervivencia reducida fuera de una célula huésped.

El VSV se inactiva con la luz solar y no permanece viable durante períodos prolongados en el medio ambiente, excepto en lugares frescos y oscuros. Los agentes desinfectantes más habituales (alcoholes, aldehídos y detergentes) parecen ser muy eficaces para la inactivación del virus, así como la temperatura superior a 55 °C.

El VSV es sensible a todos los desinfectantes para virus con envoltura y se inactiva con Bacillol AF, etanol al 70 %, ácido cresílico al 1 %, fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5 %, HCl al 0,4 %, ortofenilfenato de sodio al 2 % e hipoclorito de sodio. Se inactivan por calentamiento (60 °C, 30 min) y pueden sobrevivir temporalmente en superficies.

10. a) Vías de diseminación

La transmisión del VSV entre huéspedes naturales se produce a través de la picadura de flebótomos y también puede ocurrir a través del contacto directo con una lesión activa que contiene una alta concentración de virus infeccioso, pero es poco probable que esto resulte en una diseminación generalizada. Además, el virus puede propagarse a través de los bebederos, el equipo de ordeño, los piensos y las manos en el ámbito de la ganadería. Las heces, la orina y la leche no se consideran infecciosas. No se ha informado de transmisión a través de aerosoles. Sin embargo, el contacto íntimo con animales infectados puede provocar la infección de humanos, con síntomas similares a los de la gripe. Todavía no está claro cuál es el reservorio natural definitivo y no se han observado los ciclos de transmisión entre los vectores y la fauna silvestre.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El VSV no es estable fuera de una célula huésped más allá de un período breve. La diseminación requiere exposición a células huésped permisivas. Las células humanas sanas no favorecen la propagación del virus y, por lo tanto, limitan la diseminación. Las células con respuestas antivirales alteradas, como las células tumorales humanas, son necesarias para la propagación del virus.

El VSV es muy sensible a la inactivación por la luz ultravioleta y los productos químicos (desinfectantes químicos, como etanol o isopropanol) y la inactivación térmica (60 °C y temperaturas superiores).

En consecuencia:

Factores que limitan la diseminación:

- ausencia de células huésped permisivas
- luz solar y condiciones secas
- calor
- procedimientos de higiene

Factores que facilitan la difusión:

- presencia de células huésped permisivas con respuestas antivirales defectuosas, como las células tumorales
- presencia de vectores adecuados
- contacto muy cercano con superficies o tejidos expuestos al virus durante la infección aguda

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)

En España se autorizó, el pasado día 19 de octubre de 2022, otro proyecto de desarrollo relacionado con VSV-GP sin proteína transportadora: notificación B/ES/22/12, correspondiente al ensayo clínico con el virus de la estomatitis vesicular modificado genéticamente (BI 1831169) en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos. En otros países también fue autorizado: B/BE/21/BVW7, B/DE/22/PEI4727 y Número de notificación en Francia aún no publicado, AMSN Número démarche simplifiée: 8944810). Y AMAL Therapeutics S.A. está utilizando el mismo virus parental según los Números de notificación: B/DE/22/PEI4760 y B/BE/21/BVW4.

Además, se han probado variantes de VSV en numerosos ensayos clínicos en Europa, EE. UU. y Canadá para su uso como agentes terapéuticos oncolíticos o vectores de vacunas. En 2019, una vacuna basada en VSV contra el virus del Ébola, VSV-ZEBOV (ERVEBO®), recibió la aprobación de la FDA y la EMA. Los cambios genéticos en VSV-ZEBOV son comparables a los cambios realizados con el OMG VSV-GP-CD80Fc.

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 VSV-GP-CD80Fc es un VSV recombinante que porta la GP de LCMV en lugar de la glucoproteína VSV-G nativa y contiene un gen para la molécula CD80Fc humana. La GP del LCMV anula la neurotoxicidad, incluso después de la inyección directa de dosis altas de VSV-GP directamente en el cerebro. El VSV-GP muestra una atenuación general, en comparación con el VSVwt.

La molécula CD80Fc es un principio bien validado de apoyo a la activación/maduración de los linfocitos T, para aumentar la vigilancia del tumor basada en linfocitos T.

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

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El gen que codifica la glucoproteína LCMV se insertó junto con un marco de lectura abierto adicional para el gen de carga de CD80Fc.

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

Secuencia optimizada de codón generada sintéticamente de la glucoproteína GP de LCMV.

La secuencia del gen CD80-fc humano codifica una proteína de fusión compuesta por el ectodominio de CD80 humano fusionado con el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana.

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

La función de la glucoproteína es la unión del virus a la célula huésped y la internalización para mitigar la entrada del virus en la célula. La sustitución de la glucoproteína del VSV(wt) por la glucoproteína del LCMV anula la neurotoxicidad. La molécula CD80Fc facilitará la activación/maduración de los linfocitos T para aumentar la vigilancia del tumor basada en linfocitos T.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifiquense):

La secuencia de la GP de LCMV se insertó en lugar de la secuencia G de VSV. El gen insertado está ubicado entre el gen M y L del VSV.

El gen CD80Fc humano se insertó entre la glucoproteína GP y la polimerasa vírica L.

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 checked="" 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)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Bunyavirales</i> (glucoproteína LCMV) / <i>Primates</i> (CD80Fc humano)
ii) Familia (plantas): <i>Arenaviridae</i> (glucoproteína LCMV) / <i>Homínidos</i> (CD80Fc humano)
iii) Género: <i>Mammarenavirus</i> (glucoproteína LCMV) / <i>Homo</i> (CD80Fc humano)
iv) Especie: <i>Mammarenavirus de la coriomeningitis linfocítica</i> (glucoproteína LCMV) / <i>Homo sapiens</i> (CD80Fc humano)
v) Subespecie: -
vi) Cepa: cepa WE no neurotrópica (glucoproteína LCMV) / no aplicable (CD80Fc humano)
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar: -

ix) Nombre vulgar:
 Virus de la coriomeningitis linfocítica (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) / humano

3. ¿Es el organismo 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, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos	<input type="checkbox"/>	
GP: El huésped natural del LCMV es el ratón doméstico (<i>Mus musculus</i>), pero también se han comunicado infecciones en roedores mascotas y humanos (Coriomeningitis linfocítica: información del CDC).	animales	<input checked="" type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
CD80Fc: Origen humano y por lo tanto, sin riesgo para otros organismos.		
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input 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:		
GP: Se sabe que la glucoproteína del LCMV se une a los receptores de superficie, incluidos, entre otros, el α -dístroglicano (α DG), que es un receptor de superficie celular que se expresa de forma bastante ubicua. Las propiedades de unión de la glucoproteína WE-HPI del LCMV y la disponibilidad de múltiples receptores alternativos hacen que exista una amplia gama de células y organismos huésped susceptibles. Se prevé que se mantenga el amplio tropismo del VSV, con la excepción de las células sanguíneas y las neuronas.		
CD80Fc: Origen humano y por lo tanto, sin riesgo para otros organismos.		

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

En caso afirmativo, especifíquese:

GP:

- El LCMV no neurotrópico se asigna al grupo de riesgo 2 según 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).

- Según la declaración de postura del ZKBS (BVL, Alemania), el LCMV se asigna al grupo de riesgo 2 (BSL 2).

- Según las listas belgas publicadas por el Servicio de Bioseguridad y Biotecnología (SBB), el virus de la coriomeningitis linfocítica no neurotrópica corresponde al grupo de riesgo 2 (BSL 2) para humanos y al grupo de riesgo 2 (BSL 2) para animales.

- Francia ha clasificado el virus de la coriomeningitis linfocítica no neurotrópica según el «Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés» del Haut Conseil des biotechnologies como grupo de riesgo 2 (BSL 2).

CD80Fc: Origen humano y, por tanto, no se dispone de categorización de riesgo del donante.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Debido a la sustitución de la glucoproteína (GP) de tipo salvaje del VSV por la GP del LCMV, el tropismo se altera. El VSV-GP-CD80Fc es incapaz de infectar neuronas. El VSV-GP, un OMG relacionado que no contiene el gen de carga CD80Fc, muestra una atenuación general. Los estudios preclínicos han demostrado que, en comparación con el VSVwt, la infección por VSV-GP en cerdos no provoca las lesiones típicas en las membranas mucosas, lo que confirma la ausencia de patogenicidad en el ganado. Tampoco se observó excreción de VSV-GP en perros y conejos en estudios preclínicos.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

El tropismo del VSV está mediado por la glucoproteína G del VSV, que permite la infección de una amplia variedad de tipos de células eucariotas de una amplia gama de especies huésped. Este pantropismo se debe a la expresión generalizada del receptor de LDL, que sirve como principal puerto de entrada celular para el virus. Además, la glucoproteína G del VSV permite que el virus entre en las neuronas, donde la falta de respuesta al interferón conduce a una replicación vírica descontrolada y a neurotoxicidad. La glucoproteína WE-HPI del LCMV se eligió para reemplazar la proteína G del VSV dado que se había descrito que no permitía la entrada a las neuronas. De hecho, se ha demostrado experimentalmente que el VSV que contiene la glucoproteína (GP) del LCMV, en lugar de la G del VSV, conduce a la anulación de la neurotoxicidad. Además, los estudios preclínicos en ratones y cerdos han demostrado que el intercambio de glucoproteínas eliminaba el riesgo de patogenicidad en estas especies.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El producto farmacéutico derivado de un inóculo de virus maestro caracterizado consiste en una mezcla de virus con alteraciones genómicas menores como las típicas de los virus de ARN de cadena negativa sin función de corrección en la replicasa del virus. La secuenciación de última generación (Next Generation Sequencing, NGS) del banco celular maestro detectó dos variantes de secuencia (una secuencia original y una secuencia con una mutación puntual en el gen gp), que tienen un perfil de abundancia uniforme entre las diferentes producciones de productos farmacéuticos.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?	<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	

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: RT-PCR
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Secuenciación

F. Información sobre la liberación

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

El propósito de la liberación del VSV-GP-CD80Fc en una investigación de ensayo clínico es evaluar su intervalo posológico, su seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos.

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:	
<ul style="list-style-type: none">- Hospital 12 de Octubre: Liberación controlada en la Planta de hospitalización de Oncología Médica.- Hospital Clínic i Provincial de Barcelona: Liberación controlada en la Unidad de Fase I de hospital (Inther Unit).- Hospital Quironsalud Barcelona: Liberación controlada en planta de ingreso Hospital Quironsalud Barcelona.- Instituto Valenciano de Oncología: Liberación controlada en la Unidad de Fase I de hospital.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):
<ul style="list-style-type: none">- Hospital 12 de Octubre Avenida Córdoba s/n Edificio maternidad, 2ª planta, oncología hospitalización 28041 Madrid, Spain.- Hospital Clínic i Provincial de Barcelona c/ Villaroel 170 esc 4, planta 3 (Inther Unit) 08036 Barcelona, Spain.- Hospital Quironsalud Barcelona Plaza Alfonso Comín 5-7 08023 Barcelona, Spain.- Instituto Valenciano de Oncología c/ Profesor Beltrán Bágüena, n.º 8 46009 Valencia, Spain
Área del lugar (m ²):
<ul style="list-style-type: none">i) lugar real de la liberación (m²):- Hospital 12 de Octubre: 14m²- Hospital Clínic i Provincial de Barcelona: entre 5m² y 6m²- Hospital Quironsalud Barcelona: 10m²- Instituto Valenciano de Oncología: 10m²

<p>ii) área de liberación más amplia (m²): No se prevé la necesidad de un área de liberación más amplia.</p>
<p>b) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede, ya que la administración solo se realizará en la clínica.</p>
<p>c) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Con los procedimientos implementados para reducir la propagación del VSV-GPCD80Fc en el medio ambiente, es muy poco probable que algún animal entre en contacto directo con el virus. Los datos de los estudios en animales han indicado que la diseminación viral supone un riesgo insignificante. Sin embargo, los pacientes siguen recibiendo amplios consejos de bioseguridad, que incluyen el contacto con el ganado y los roedores, antes de ser dados de alta del centro clínico, para disminuir aún más la posibilidad de que el OMG se propague a otras especies.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Parte 1: VSV-GP-CD80Fc se probará en varias dosis Parte 2: Después de completar el aumento de la dosis y la determinación de la dosis máxima tolerada (DMT) intravenosa (i.v.) de VSV-GP-CD80Fc y/o la dosis recomendada para la frase II (DRF2), se planea una modificación del protocolo para agregar cohortes de expansión para explorar más a fondo la seguridad, así como la eficacia inicial de VSV-GP-CD80Fc en tipos de tumores definidos.</p>
<p>b. Duración de la operación: La administración se realiza por vía intravenosa (i.v.) utilizando una bomba de jeringuilla durante un período de aproximadamente 60 minutos. Se prevé que el ensayo clínico y la liberación del OMG duren hasta el 2025.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Existen estrategias adecuadas de gestión de riesgos para comunicar y minimizar los riesgos de exposición a los animales vivos, que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño de la construcción viral (neurotoxicidad derogada) • Control de propagación de virus o liberación no intencionada • Precauciones de transporte • Precauciones de administración • Limpieza y gestión de residuos • Comunicación de riesgos y precauciones a proveedores de atención médica y pacientes.

- Se proponen actividades apropiadas para supervisar la liberación del VSV-GP-CD80Fc

Medidas específicas para garantizar la minimización del riesgo de transmisión del virus al ganado, los roedores o el medio ambiente:

- La preparación, aplicación y seguimiento del OMG solo lo realiza personal capacitado
- Aislamiento del paciente durante y después del tratamiento, uso de mascarilla de grado quirúrgico durante los 10 días siguientes a cada tratamiento
- Se proporcionan instrucciones claras al sujeto del tratamiento para que evite el contacto con animales de ganado (por ejemplo, cerdos, vacas, caballos, etc.) y roedores durante los 10 días siguientes a la administración.

Se aplicarán medidas periódicas relacionadas con los residuos de riesgo biológico según las prácticas específicas del centro. Se tomarán medidas en el centro clínico para minimizar la descarga de los organismos modificados genéticamente al medio ambiente durante la administración al paciente, el control después de la administración, la manipulación de las muestras del paciente y la eliminación de los residuos infecciosos, todo ello de acuerdo con los protocolos y las normativas locales.

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

No aplicable.

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

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): <i>Primate</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>humano</i>

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

El VSV-GP-CD80Fc se emplea para aumentar la potencia de la respuesta inmunitaria del huésped contra las células tumorales. Se puede esperar una reacción al tratamiento en forma de reacción fisiológica a la replicación del virus, como fiebre leve y linfopenia temporal. Debido a las respuestas antivirales, la actividad de VSV-GP-CD80Fc se limita a unos pocos días en los pacientes tratados. No se espera una replicación crónica o latente del virus.

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

Debido a la disminución del riesgo de transmisión, es poco probable que el VSV-GP-CD80Fc se transmita a otros organismos en el medio ambiente. No obstante, los pacientes reciben consejos de bioseguridad que deben seguir en los 10 días posteriores al tratamiento, como evitar el contacto con ganado y roedores, y durante el tiempo que reciban VSV-GP-CD80Fc, como mantener las heridas y los lugares de inyección cubiertos, y utilizar las medidas adecuadas de eliminación de residuos, por ejemplo, para los apósitos que estuvieron en contacto directo con el lugar de la inyección de VSV-GP-CD80Fc.

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

Debido a que VSV-GP-CD80Fc solo puede propagarse en células con respuestas antivirales alteradas, como el tejido tumoral, no se espera que se establezca en otro ecosistema.

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 Ninguno

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:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

El VSV-GP-CD80Fc es un virus de ARN monocatenario, que no utiliza ADN para replicarse. Dado que la replicación ocurre en el citoplasma, el genoma de ARN y el ADN del huésped humano no entran en contacto estrecho. En consecuencia, el riesgo de que los genes se transfieran del virus a los humanos se considera insignificante.

b) De otros organismos al OMG:

Dado que el VSV-GP-CD80Fc se replica selectivamente en el tejido tumoral, y que la exposición humana a otros rhabdovirus da lugar preferentemente a la replicación del virus en los lugares de entrada en el cuerpo, habrá un riesgo muy limitado de exposición conjunta con diferentes virus en el tumor.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Dado que el VSV-GP-CD80Fc se replica selectivamente en las células tumorales y cualquier ciclo de replicación es anulado por la muerte celular inducida, lo más probable es que la recombinación solo esté habilitada entre las variantes del VSV-GP-CD80Fc. Sin embargo, en este caso la recombinación da lugar a la producción

de VSV-GP-CD80Fc similares que muestran propiedades infecciosas o patógenas equivalentes. En consecuencia, la transferencia de genes de VSV-GP-CD80Fc se considera de bajo riesgo.

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.)

Se espera que el VSV-GP-CD80Fc sea degradado después de su administración a seres humanos por parte de las vías catabólicas de proteínas endógenas y ADN. No se espera que el virus liberado o el ARN del vector sean estables en las aguas residuales. En estudios en cerdos se pudo demostrar que el VSV-GP-CD80Fc era apatógeno.

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

El OMG VSV-GP-CD80Fc será estrictamente controlado y monitorizado durante el ensayo clínico. Se tomarán muestras de los pacientes y serán analizadas para detectar la presencia del OMG. En un laboratorio externo (fuera de España) se analizará lo siguiente: farmacocinética (PK), anticuerpo antifármaco (ADA), anticuerpo neutralizante (NAb), CD80-Fc, PCR y TCID50 (dosis infecciosa al 50% en cultivo celular) de hisopado bucal, PCR y TCID50 de hisopado nasal, PCR y TCID50 de muestra de orina y PCR y TCID50 de hisopado de vesículas.

Monitorización después de la aplicación de VSV-GP-CD80Fc:

Se obtendrá y analizará material biológico del paciente (muestra de orina, hisopos bucales y nasales) para detectar la posible presencia de virus a través de ensayos rtPCR y TCID50.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La eliminación del virus se evaluará en las siguientes muestras, obtenidas de todos los pacientes en cada día de visita (ciclo 1: días 1, 2, 4, 5, 8 y 15, ciclo 2: días 1, 2 y 8, ciclos 3 y 4: días 1 y 8, después de recibir VSV-GP-CD80Fc) durante el tratamiento después de recibir VSV-GP-CD80Fc:

- Hisopados bucales,
- Hisopados nasales,
- Orina

Las muestras recogidas descritas anteriormente se evaluarán mediante qPCR y cultivo viral.

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

No procede, ya que el VSV-GP-CD80Fc no puede integrarse en el genoma porque la replicación solo tiene lugar en el citoplasma.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede. No es posible definir un tamaño específico del lugar de la liberación porque VSV-GP-CD80Fc se administrará a los pacientes en el hospital dentro del marco de un ensayo clínico.

5. Duración del seguimiento

Se controlará al paciente para detectar la eliminación del virus como se indica en 2) en cualquiera de los ciclos de tratamiento y 30 días después del último tratamiento.

6. Frecuencia del seguimiento

El PEI será supervisado en cuanto a la temperatura diariamente.

La diseminación viral se evaluará en cada día de visita (ciclo 1: días 1, 2, 4, 5, 8 y 15, ciclo 2: días 1, 2 y 8, ciclos 3 y 4: días 1 y 8, después de recibir VSV-GP-CD80Fc) y 30 días después del último tratamiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

- Hospital 12 de Octubre:

Se hace una limpieza exhaustiva del lugar según procedimientos internos.

- Hospital Clínic i Provincial de Barcelona:

La limpieza del box la realizará el equipo de limpieza del hospital siguiendo el protocolo del hospital y teniendo en cuenta el fármaco administrado.

- Hospital Quironsalud Barcelona:

La desinfección se realizará según los procedimientos internos establecidos.

- Instituto Valenciano de Oncología:

La desinfección se realizará según los procedimientos internos establecidos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ver 3a) y 3b)

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales vacíos y viales usados, así como los componentes del sistema de administración usados (por ejemplo, aguja de inyección, catéter y jeringa), gasas y equipo de protección individual y componentes utilizados para recoger muestras de líquidos corporales después de la administración. Equipo utilizado en la preparación del material (conectores luer-lock, tapón, agujas).

La cantidad de residuos se estima en hasta 0,5 kg por paciente.

3. (b) Tratamiento de residuos

- Hospital 12 de Octubre:

Todos los residuos generados se desechan en contenedores específicos y se tratan como residuos biológicos siguiendo los procedimientos habituales del hospital. Serán destruidos por una empresa externa.

- Hospital Clínic i Provincial de Barcelona:

Los residuos se depositan en contenedores para residuos del grupo III y después siguen el sistema de desechos biológicos, a través del Sistema de Gestión de Residuos del hospital (ver apartado 3.6).

- Hospital Quironsalud Barcelona:

Los residuos serán gestionados como biológicos y serán destruidos por una empresa externa.

- **Instituto Valenciano de Oncología:**

Los residuos serán gestionados como biológicos y serán destruidos por una empresa externa.

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 del personal médico, se desinfectará el lugar de la inyección y se realizará un seguimiento del personal en caso de mostrar síntomas relacionados con la reacción inmunitaria contra el VSV-GP-CD80Fc. El personal expuesto accidentalmente se adherirá a las mismas normas de higiene y limitaciones de contacto que los pacientes que reciben el OMG VSV-GP-CD80Fc. Esto incluye restricciones de contacto con ganado, roedores y pacientes inmunocomprometidos durante 10 días. El personal expuesto accidentalmente también será monitorizado para detectar la presencia de virus en hisopos del sitio de inyección y muestras de orina mediante PCR, así como para detectar seroconversión como reacción inmunitaria a la exposición al VSV-GP.

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

Después del alta del paciente, las superficies potencialmente contaminadas (por ejemplo, el equipo de baño: grifo, inodoro, lavabo, etc.), los muebles de la habitación (mesita de noche, mesa, silla, suelo, pasamanos, etc.) deben desinfectarse siguiendo los procedimientos de limpieza locales aplicables de conformidad con los protocolos para unidades de aislamiento de agentes infecciosos.

Todos los derrames accidentales o el material sucio se tratarán según los procedimientos estándar para el material infeccioso/contaminado.

- **Inactivación:** VSV-GP-CD80Fc es sensible a todos los desinfectantes para virus con envoltura y se inactiva con ácido cresílico al 1 %, fenólicos, fenol clorado, fenol al 2,5 %, HCl al 0,4 %, ortofenilfenato de sodio al 2 % e hipoclorito de sodio al 1 %. **Inactivación física:** VSV-GP-CD80Fc se inactiva por calentamiento (60 °C, 30 min). VSV-GP-CD80Fc sobrevive temporalmente en superficies contaminadas.
- **Manejo de derrames:** Informar y advertir a los compañeros en proximidad directa. Permitir que los aerosoles se asienten y, usando ropa protectora, cubrir suavemente el derrame con toallas de papel y aplicar el desinfectante apropiado, comenzando en el perímetro y avanzando hacia el centro. Esperar un tiempo de contacto suficiente antes de limpiar (30 min).

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

Si bien la liberación del OMG de los pacientes a un tercero es altamente improbable, se definen medidas preventivas para contrarrestar este caso. Es posible un diagnóstico rápido y preciso mediante mediciones por PCR, y se puede administrar un tratamiento sintomático en caso de que aparezcan síntomas similares a los de la gripe, cuando se confirme un diagnóstico positivo.

Los pacientes que participen en el estudio serán monitorizados de acuerdo con el protocolo y cualquier acontecimiento clínicamente adverso será evaluado, seguido y notificado de acuerdo con los procedimientos descritos en el protocolo.