

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/25/01
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	07Feb2025
d) Título del proyecto:	Estudio abierto de fase I/Ib de ABX-001 administrado con y sin el inhibidor del punto de control inmunitario anti-PD-1 Pembrolizumab en participantes con tumores sólidos avanzados que superan el tratamiento estándar
e) Período propuesto para la liberación:	Junio de 2025 – Marzo de 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Abalos Therapeutics GmbH
-------------------------------------	--------------------------

3. Definición del OMG

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

<p>- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>Género: Arenavirus</p> <p>Especie: virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>Se demostró una estabilidad genómica elevada de ABX-001 pre-SMV (semilla maestra del virus) durante quince (15) pases de replicación en células HEK293F, mediante secuenciación. Las mutaciones específicas de ABX-001 en GP y NP del segmento S se mantuvieron estables, ya que no se detectaron más mutaciones no silenciosas en el segmento S. Sólo se detectó una mutación permanente en la proteína L del segmento L en el nivel de pase más alto (P15), sin impacto en la capacidad de replicación del virus, mientras que no se detectaron mutaciones en la proteína Z.</p>

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

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

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

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

<p>ABX-001 se estudiará en un primer ensayo clínico en seres humanos que se llevará a cabo únicamente en centros de estudio clínico específicos. Solo personal</p>

capacitado podrá aplicar el OMG en los centros del estudio. En el estudio fundamental de BPL (buenas prácticas de laboratorio), no se observó excreción de partículas infecciosas de ABX-001 en heces ni orina y solo se produjo una excreción transitoria en la secreción nasal, la saliva y el suero durante los primeros 11 días después de la administración. Después de este período inicial, no se detectaron partículas infecciosas en ninguna de las muestras, lo que indica una eliminación efectiva de las partículas víricas de ABX-001, a pesar de la presencia del ARN del virus durante un período más prolongado. Las siguientes características indican que es muy poco probable que un ensayo clínico tenga algún impacto en otros seres humanos, la flora o la fauna, ya sea de forma cercana o lejana al lugar donde se administra el OMG:

○ *Gestión del centro del estudio clínico:*

La administración del OMG se producirá durante la realización de un ensayo clínico controlado en un número restringido de centros, experimentados y capacitados en el manejo de OMG. Los medicamentos se manipularán de acuerdo con los procedimientos del hospital relativos a OMG; esto incluye la recepción y el almacenamiento del medicamento y su eliminación como residuo peligroso, de acuerdo con las directrices locales sobre OMG. Se proporcionará un manual de farmacia para el ensayo clínico que especifique todas las instrucciones de almacenamiento, dilución, preparación y administración de los medicamentos, y todo el personal implicado recibirá capacitación sobre estos requisitos y los procedimientos de OMG del hospital. Todas estas medidas garantizarán que se minimice la diseminación y la transmisión inadvertida del virus, incluso en el caso improbable de exposición accidental.

○ *Biodistribución limitada:*

ABX-001 muestra una biodistribución limitada, lo que mejora su seguridad y eficacia al dirigirse principalmente a tejidos o células específicos, lo que reduce la probabilidad de efectos fuera de la diana y la toxicidad potencial. La biodistribución limitada se debe a:

***Atenuación:** ABX-001 ha demostrado atenuar la replicación en células y órganos sanos de ratones de laboratorio.*

***Ausencia de virus homólogos:** ABX-001, un virus reagrupado VCML atenuado y competente para la replicación, tiene una homología genética limitada con otros virus. Esto reduce la probabilidad de recombinación con otros virus, mejorando su perfil de seguridad y minimizando el riesgo de generar nuevas cepas virales potencialmente dañinas.*

***Experiencia en estudios con primates no humanos (PNH):** los estudios en PNH indican un bajo riesgo de excreción viral para ABX-001, atribuido a:*
***Atenuación:** virulencia reducida del virus.*

***Supervisión clínica:** mínima excreción observada en los estudios en PNH, lo que sugiere un bajo riesgo de transmisión.*

Estos factores contribuyen al perfil de seguridad general de ABX-001, lo que lo convierte en un candidato prometedor para uso terapéutico, con un bajo riesgo de excreción de virus.

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 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 VCML cepa WE-HPI segmento S

i) Orden y taxón superior (animales): Bunyavirales
ii) Género: Arenavirus
iii) Especie: virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)
iv) Subespecie: NP
v) Cepa: cepa WE-HPI del VCML, segmento S
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NP
vii) Nombre vulgar: virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)

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

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, (especifíquense):

El hábitat natural del virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) está asociado principalmente con roedores, en particular el ratón doméstico común (*Mus musculus*). Estos ratones actúan como reservorio natural del virus. El VCML se encuentra en todo el mundo debido a la amplia distribución de sus huéspedes roedores.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

5. a) Técnicas de detección

1. **Ensayo de formación de focos:** este método implica cultivar el virus en una monocapa de células, teñir las células infectadas (focos) con anticuerpos y contar los focos resultantes.
2. **Citometría de flujo (FACS):** este método utiliza anticuerpos específicos para la nucleoproteína (NP) del VCML para detectar células infectadas.
3. **RT-PCR (retrotranscripción seguida de reacción en cadena de la polimerasa):** esta técnica amplifica el ARN del virus, lo que permite detectar incluso niveles bajos del VCML.
4. **ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción):** este método detecta anticuerpos contra el VCML en muestras de suero, lo que indica exposición al virus. Es útil en estudios serológicas y epidemiológicos.

5. b) Técnicas de identificación

Según 5 a)

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 VCML natural está clasificado como agente biológico del grupo de riesgo 2, según la Directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo

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

animales

plantas

otros

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.

Patogenicidad del VCML:

- **Infectividad:** se propaga principalmente por contacto con excreciones de roedores infectados.
- **Toxigenidad:** no produce toxinas; los efectos de la enfermedad proceden del virus y de la respuesta inmunitaria.
- **Virulencia:** puede causar enfermedades neurológicas de leves a graves; en general, es menos virulento en personas sanas.
- **Alergenicidad:** no hay pruebas de que cause reacciones alérgicas.
- **Portador del patógeno (vector):** principalmente roedores.
- **Posibles vectores:** ninguno más allá de los roedores.
- **Rango de hospedadores:** principalmente infecta roedores, humanos y otros mamíferos.
- **Activación de virus latentes:** no activa virus latentes.
- **Colonización:** puede colonizar los tejidos linfoides, el hígado, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso central.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: el tiempo de generación del virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) en ecosistemas naturales está influenciado por varios factores, como las especies, las condiciones ambientales y la cepa específica del virus. En los huéspedes roedores naturales, como el ratón doméstico común (*Mus musculus*), el VCML puede provocar infecciones persistentes, lo que permite que el virus se excrete continuamente y se transmita a nuevos huéspedes.

El tiempo exacto de generación puede variar, pero en entornos de laboratorio, el VCML normalmente tiene un ciclo de replicación de aproximadamente entre 24 y 48 horas.

Este rápido ciclo de replicación facilita la capacidad del virus de mantener infecciones persistentes en los huéspedes naturales.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: **no procede**, ABX-001 depende completamente de la maquinaria de la célula huésped para su replicación, por lo que es incapaz de replicarse fuera de las células de mamíferos.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: **no procede**

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

i) endosporas

- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La capacidad de supervivencia del virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) está influenciada por varios factores:

Disponibilidad del huésped: el VCML depende principalmente de roedores, especialmente el ratón doméstico común (*Mus musculus*), como reservorio natural. La presencia y la densidad poblacional de estos huéspedes afectan significativamente la capacidad del virus de persistir en el medio ambiente.

Condiciones ambientales: el VCML puede sobrevivir fuera del huésped durante un tiempo limitado, dependiendo de las condiciones ambientales, como la temperatura, la humedad y la exposición a la luz solar. Los ambientes más fríos y húmedos tienden a favorecer una mayor supervivencia del virus.

Vías de transmisión: el virus se transmite principalmente por inhalación o exposición de las mucosas a excrementos de roedores infectados, como orina, heces o saliva, por contacto directo con roedores infectados o por mordeduras de roedores infectados. No está documentada la transmisión de persona a persona, excepto a través del trasplante de órganos y la transmisión vertical de mujeres embarazadas infectadas al feto.

Respuesta inmunitaria: la respuesta inmunitaria del huésped puede afectar la capacidad del virus para provocar y mantener la infección. En huéspedes inmunocompetentes, el virus puede eliminarse con mayor eficacia, mientras que en huéspedes inmunodeprimidos puede persistir y replicarse más fácilmente.

Estos factores influyen colectivamente en la capacidad de supervivencia y la epidemiología del VCML en los ecosistemas naturales.

10. a) Vías de diseminación

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) puede diseminarse a través de varias vías:

Excrementos de roedores: la vía principal de transmisión es a través del contacto con la orina, las heces o la saliva de roedores infectados, en particular el ratón doméstico común (*Mus musculus*).

Inhalación: los seres humanos pueden infectarse al inhalar aerosoles contaminados con excrementos de roedores.

Contacto directo: manipular roedores infectados o limpiar áreas contaminadas con sus excrementos puede provocar transmisión directa.

Transmisión congénita: las mujeres embarazadas infectadas con el VCML pueden transmitir el virus al feto, dando lugar a infecciones congénitas.

Trasplante de órganos: el VCML puede transmitirse a través de trasplantes de órganos de donantes infectados.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La diseminación del virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) está influenciada por varios factores:

Densidad de población huésped: la prevalencia del VCML está muy relacionada con la densidad de población de su reservorio principal, el ratón doméstico común (*Mus musculus*). Poblaciones más grandes de roedores incrementan la probabilidad de propagación del virus.

Condiciones ambientales: el VCML puede sobrevivir fuera del huésped durante períodos variables dependiendo de las condiciones ambientales. Los ambientes más fríos y húmedos pueden prolongar la viabilidad del virus, facilitando su propagación.

Interacción entre seres humanos y roedores: el aumento del contacto entre seres humanos y roedores infectados o sus excrementos (orina, heces, saliva) aumenta el riesgo de transmisión. Esto puede ocurrir en hogares, lugares de trabajo o áreas con condiciones higiénicas deficientes.

Transmisión congénita: las mujeres embarazadas infectadas con el VCML pueden transmitir el virus al feto, dando lugar a infecciones congénitas. Esta vía de transmisión es especialmente preocupante debido a las graves consecuencias que puede causar.

Trasplante de órganos: el VCML puede transmitirse a través de trasplantes de órganos de donantes infectados. Esta vía, aunque menos habitual, plantea riesgos importantes para los receptores.

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 ha habido liberaciones voluntarias previas de ABX-001.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese) Sustitución del segmento L de la cepa WE-HPI por el de la cepa Armstrong Clon 13	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado previsto de la modificación genética de ABX-001 es aumentar el tropismo de las células tumorales sobre las células sanas . Esto se logra modificando las secuencias genómicas de las glicoproteínas (GP) y la nucleoproteína (NP) de la cepa WE-HPI del VCML mediante evolución dirigida. Estas modificaciones mejoran la capacidad del virus para unirse a las células tumorales y ser absorbido por ellas, lo que lo hace más eficaz para atacar y tratar el cáncer

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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
otros, (especifíquense)	

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense) Transfección de células HEK293	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: ninguna inserción distinta de las secuencias del VCML
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/> - Otros, especifíquense:
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> En caso afirmativo, 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 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 **Segmento L de la cepa del VCML derivada de Armstrong Clon 13**

i) Orden y taxón superior (animales): Bunyvirales
ii) Familia (plantas): NP
iii) Género: Arenavirus
iv) Especie: virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)
v) Subespecie: NP
vi) Cepa: cepa del VCML derivada de Armstrong Clon 13
vii) Cultivar/línea de reproducción: NP
viii) Patovar: NP
ix) Nombre vulgar: virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)

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 checked="" type="checkbox"/> animales <input checked="" 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 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: el segmento L del clon 13 del VCML es responsable de la amplificación del genoma viral durante el ciclo de replicación del virus. Es necesario para generar una partícula vírica competente para la replicación y, por lo tanto, está implicado en la patogenicidad general del VCML.	

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: En la UE, según la Directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, el VCML natural está clasificado como agente biológico del grupo de riesgo 2.	

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

Especifíquese: las modificaciones genéticas realizadas en ABX-001, como mejorar su tropismo por las células tumorales, probablemente afecten su capacidad de supervivencia en comparación con el microorganismo receptor no modificado.

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: ABX-001 es diferente del receptor en términos de modo y/o velocidad de reproducción. Las modificaciones genéticas realizadas en ABX-001, como mejorar su tropismo por las células tumorales, probablemente afecten sus características de reproducción en comparación con el microorganismo receptor no modificado.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: ABX-001 atenúa su capacidad de replicación en células sanas y en órganos sanos.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: ABX-001 mostró una patogenicidad reducida en comparación con la cepa WE del VCML en la infección de cepas de ratones de laboratorio sanos e inmunocomprometidos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Ver apartado A.3. (c)

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

- a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?
- | | |
|----------|-------------------------------------|
| humanos | <input checked="" type="checkbox"/> |
| animales | <input checked="" 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: la inserción del segmento S de la cepa WE-HPI del VCML y el segmento L de la cepa del VCML derivada de Armstrong Clon 13 son estables y no revierten a una forma natural.

Competencia en replicación: ABX-001 es un virus reagrupado VCML atenuado y competente en replicación. Esta capacidad de replicarse significa que existe la posibilidad de que el virus se propague dentro del organismo huésped, pero esto no implica necesariamente una transferencia horizontal de genes a otras especies.

Transferencia génica horizontal (TGH): la probabilidad de TGH, donde el material genético se transfiere entre diferentes especies, es generalmente baja en virus como el VCML.

Estabilidad genética: las modificaciones genéticas en ABX-001 están diseñadas para ser estables, reduciendo el riesgo de transferencia genética no deseada. Las modificaciones se centran en mejorar el tropismo de las células tumorales, lo que no aumenta inherentemente la probabilidad de transferencia de genes a organismos no destinatarios.

Factores ambientales: el entorno controlado en el que se utiliza ABX-001 (por ejemplo, entornos clínicos) minimiza aún más el riesgo de transferencia de genes a organismos no destinatarios.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

PCR: amplifica secuencias específicas de ADN.

qPCR: mide la cantidad de ADN ABX-001.

Secuenciación: confirma la secuencia genética de ABX-001.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Secuenciación: confirma la secuencia genética de ABX-001.

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo del ensayo clínico propuesto es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ABX-001, determinar la dosis recomendada para la fase II del desarrollo posterior de ABX-001 y evaluar los primeros signos de eficacia de la administración intravenosa de ABX-001, solo o en combinación con pembrolizumab en participantes con tumores sólidos malignos avanzados.

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: el sitio de liberación de ABX-001 es diferente del hábitat o ecosistema natural en el que se encuentra habitualmente el microorganismo receptor o parental. ABX-001, al ser un virus reagrupado VCML genéticamente modificado, se utiliza normalmente en entornos clínicos o de laboratorio controlados, en lugar de en los entornos naturales donde podrían encontrarse las cepas del VCML originales.	

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 Universitari Vall d'Hebrón Passeig de la Vall d'Hebrón 119-129 Barcelona 08035 España• Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Avda. de los Reyes Católicos, 2 Madrid 28040 España• Hospital Universitario HM Sanchinarro Calle Oña, 10 Madrid 28050 España
b) Área del lugar (m ²): No procede <ul style="list-style-type: none">i) lugar real de la liberación (m²):ii) área de liberación más amplia (m²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede: no se considera posible ningún efecto en dichas zonas debido al entorno hospitalario contenido de este ensayo clínico. Incluso si los OMG se liberaran en dicha zona, las consecuencias serían nulas dada la contención biológica.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Roedores: ABX-001 causa una infección aguda leve cuando se inocula por vía i.v. en cepas de ratones de laboratorio. No se tiene constancia de que los mammarenavirus sean patógenos de plantas ni de ninguna otra especie no mamífera.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: ABX-001 10 ⁶ UFF a 10 ¹⁰ UFF por participante
--

Duración de la operación: está previsto administrar el medicamento en una única infusión intravenosa durante 15 minutos. Los participantes permanecerán hospitalizados durante 22 a 24 horas después de la administración del tratamiento con ABX-001 y se darán de alta en ausencia de signos y síntomas clínicos. Durante la hospitalización, los participantes deben ser supervisados minuciosamente para detectar signos de RRI (reacciones relacionadas con la infusión) agudas (por ejemplo, signos como urticaria, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, etc.).

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

Profesionales sanitarios formados en el manejo de estos OMG llevan a cabo toda la preparación (incluida la dilución de dosis más bajas) y la administración, desde su recepción en los centros hasta su eliminación.

La preparación de la infusión se realiza dentro de una cabina de bioseguridad. Todo derrame se limpiará de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del centro del estudio. Todo medicamento residual en viales usados se colocará en contenedores designados y etiquetados para objetos punzantes junto con agujas y kits de dilución, y se eliminará como residuo biológico peligroso.

Las infusiones se administran por vía intravenosa en una única sala designada dentro del centro del ensayo clínico. El personal del estudio utilizará EPP (equipo de protección personal) consistente en guantes, protección para los ojos y un delantal o bata de laboratorio para manipular el OMG. Todos los EPP desechables se tratarán como residuos biológicos peligrosos. Los demás elementos se enviarán para su limpieza en contenedores adecuados para riesgo biológico.

Después de la infusión, el sitio de infusión se limpiará con una toallita con alcohol estándar y luego se cubrirá con un apósito oclusivo estéril para absorber toda fuga a través del recorrido de la aguja; este se retirará aproximadamente 10 minutos después de la infusión y luego se limpiará nuevamente. El apósito se desechará como residuo biológico peligroso.

Después de la infusión intravenosa, la vía de acceso intravenoso de la cánula se limpia con una solución de NaCl al 0,9 %, de modo que el riesgo de excreción por reflujo del MI es insignificante.

Cada participante permanece en la clínica durante 22 a 24 horas después de administrar el tratamiento con ABX-001.

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

No procede: todas las infusiones se realizarán dentro de los centros de ensayos clínicos.

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

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

[ABX-001](#) representa una viroterapia inmunomoduladora que se diferencia de las terapias víricas oncolíticas clásicas y de los enfoques más tradicionales como la quimioterapia, ya que está dirigida principalmente a inducir respuestas inmunitarias *de novo* mediadas por virus, y a remodelar las respuestas inmunitarias existentes de los pacientes. [ABX-001](#) induce una infección sistémica que da lugar a la estimulación de respuestas inmunitarias dirigidas al tumor.

[ABX-001](#) se seleccionó por aumentar la infección de células tumorales y desencadenar estímulos inmunogénicos favorables dentro del microambiente tumoral, al inducir la activación del receptor inmunitario innato, la expresión de citocinas Th1 y la presentación de antígenos en células tumorales y estromales asociadas a tumores. Ante esta inflamación local dentro del tejido tumoral, la activación inmunitaria inicial por [ABX-001](#) atrae a las células T CD8+ y CD4+ específicas del virus, que son estimuladas en gran número en los órganos linfáticos reforzados por su infección sistémica. Las células T CD8+ y CD4+ reconocen los antígenos víricos presentados por las células tumorales infectadas con [ABX-001](#) e inician una respuesta inmunitaria para eliminar el virus, contribuyendo y mediando la muerte de las células tumorales infectadas con [ABX-001](#). La muerte de células infectadas por virus (tumorales) aumenta la presentación de antígenos tumorales, lo que da lugar a la activación y expansión de células T específicas del tumor. Al mismo tiempo, los cambios favorables en el microambiente tumoral se acompañan de una disminución de las proporciones de tipos de células inmunodepresoras, como los macrófagos M2 y las células T reguladoras CD4+.

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

Ninguna

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: en el caso de ABX-001, es poco probable que se produzca una selección posterior a la administración que conduzca a una mayor competitividad o capacidad invasora. Las modificaciones genéticas realizadas en ABX-001 están diseñadas específicamente para mejorar su capacidad de atacar las células tumorales, en lugar de aumentar su competitividad o capacidad invasora en el entorno. Además, los entornos clínicos controlados en los que se utiliza ABX-001 minimizan aún más el riesgo de impactos ecológicos no deseados.

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

Las medidas de contención que se aplicarán en este ensayo clínico significan que es muy poco probable que ABX-001 se libere en el ecosistema; tampoco puede diseminarse desde el lugar de administración.

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

i) Orden y taxón superior (animales): Rodentia
ii) Familia (plantas): No aplicable (ya que <i>Mus musculus</i> es un animal)
iii) Género: Mus
iv) Especie: Mus musculus
v) Subespecie: Existen varias subespecies, como Mus musculus domesticus, Mus musculus domesticas
vi) Cepa: Existen numerosas cepas, utilizadas habitualmente en investigación (por ejemplo, C57BL/6, BALB/c)
vii) Cultivar/línea de reproducción: No aplicable (término utilizado normalmente para las plantas)
viii) Patovar No aplicable (término utilizado normalmente para las bacterias)
ix) Nombre vulgar: Ratón doméstico

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

Muy poco probable: consulte G.3.

b) De otros organismos al OMG: en general, se considera que la probabilidad de intercambio genético (transferencia génica horizontal) de otros microorganismos a ABX-001 es muy baja

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: en general, se considera que la probabilidad de intercambio genético (transferencia génica horizontal) de otros microorganismos a ABX-001 es muy baja.

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.)

Ninguna disponible.

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

No procede.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

- Se realizarán análisis de excreción de virus para medir partículas virales infecciosas en varias matrices (hisopos nasales y bucales, orina, heces) semanalmente hasta que se confirmen 3 resultados negativos consecutivos por matriz.
- En el estudio fundamental de BPL (buenas prácticas de laboratorio) realizado en PNH (primates no humanos), la excreción de ABX-001 ocurrió dentro de los primeros 11 días posteriores al tratamiento, solo en hisopos bucales y nasales; no se observó excreción del virus en la orina ni en las heces.
- Durante el estudio clínico se implementarán medidas de contención para mitigar cualquier riesgo de infección de terceros y del medio ambiente.
- En caso de derrame accidental, ABX-001 puede neutralizarse con desinfectantes adecuados.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se prevé realizar ningún seguimiento de los efectos sobre el ecosistema durante la realización de este estudio. No se espera una biodistribución significativa de ninguno de los OMG, ya que ABX-001 se administrará mediante infusión intravenosa en un entorno controlado, por lo tanto, se espera que cualquier biodistribución/liberación del ARN no infeccioso sea insignificante y represente un riesgo insignificante para el medio ambiente.

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

No previsto.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede.

5. Duración del seguimiento

No procede.

6. Frecuencia del seguimiento

No procede.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Los centros llevarán a cabo los procedimientos tras la liberación de acuerdo con sus procedimientos utilizando productos virucidas para la desinfección.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los participantes permanecerán en el centro durante 22 a 24 horas después de la infusión, momento en el cual los sitios de inyección estarán completamente secos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se generará el mínimo de residuos tras la preparación y administración de los medicamentos mediante inyección intramuscular. Consistirán únicamente en delantales, cajas, viales, hisopos, agujas, kits de dilución y jeringas. Las gafas protectoras y los delantales y batas de laboratorio se limpiarán y volverán a empaquetar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro correspondiente.

Los centros llevarán a cabo los procedimientos tras la liberación de acuerdo con sus procedimientos utilizando productos virucidas para la desinfección.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos de OMG, incluidos los viales vacíos, serán destruidos por gestores autorizados de acuerdo con los PNT de los centros de estudio. Antes de enviarlos para su destrucción, las cajas, viales, jeringas, agujas, apósitos y el contenido de los kits de dilución se colocarán en los contenedores para residuos de riesgo biológico correspondientes para residuos biopeligrosos, al igual que todo el EPP desechable que usen las personas que manipulen los medicamentos de alguna forma:

- Contenedores de residuos para cajas, apósitos, batas, guantes
- Contenedores para objetos punzantes: viales, jeringas, agujas, kits de dilución

Todos los contenedores para residuos de riesgo biológico estarán etiquetados y se transportarán fuera de las áreas clínicas antes de su destrucción como residuos clínicos/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

Todo el personal recibirá formación sobre cómo manejar derrames accidentales de OMG de acuerdo con los PNT del centro del estudio.

Los derrames accidentales se comunicarán debidamente. El derrame y las áreas afectadas también se limpiarán y supervisarán de acuerdo con los PNT y el personal se quitará toda la ropa protectora y llevará a cabo los procedimientos de limpieza adecuados antes de abandonar la zona del derrame.

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

ABX-001 se preparará en un área específica, dentro de las farmacias del centro, y cualquier derrame se descontaminará con desinfectantes a base de cloro. Después de administrar ABX-001, el lugar de la inyección se cubrirá con un apósito oclusivo estéril durante 10 minutos, y luego se retirará y se desechará como residuo clínico/biopeligroso local. El lugar de inyección se dejará secar antes de limpiarlo nuevamente con desinfectante. No se espera que se produzca excreción del virus en el lugar de la inyección.

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 se prevé ningún contacto de plantas, animales o el suelo con ABX-001, ya que el participante saldrá del hospital con el lugar de inyección seco. En el estudio fundamental de BPL, no se observó excreción de partículas infecciosas de ABX-001 en heces ni orina y solo se produjo una excreción transitoria en la secreción nasal, la saliva y el suero durante los primeros 11 días después de la administración. Después de este período inicial, no se detectaron partículas infecciosas en ninguna de las muestras, lo que indica una eliminación efectiva de las partículas víricas de ABX-001, a pesar de la presencia del ARN del virus durante un período más prolongado.

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

La liberación prevista de ABX-001 está restringida a menos de 30 pacientes mayores de 18 años con neoplasias cancerosas que superen el tratamiento estándar. La administración de ABX-001 será llevada a cabo por profesionales sanitarios formados en el entorno de un hospital o institución sanitaria. Se han establecido controles de procedimiento para el transporte in situ del fármaco ABX-001, así como para su almacenamiento, administración y seguimiento de los pacientes tratados.

La fuerte atenuación de ABX-001 tiene por objeto restringir en gran medida la propagación del OMG y evitar la propagación a cualquier otro receptor mamífero no previsto en caso de liberación accidental o excreción de los pacientes tratados. El riesgo de recombinación de ABX-001 con cualquier otro virus, incluidos los arnavirus, se considera altamente improbable, ya que no se ha documentado tal recombinación con el VCML anteriormente.

Este es un estudio de fase I/Ib realizado por primera vez en humanos, abierto, no aleatorizado, multicéntrico y en varios países para evaluar la seguridad y la tolerabilidad y establecer una dosis recomendada para la fase II (DRF2), así como evaluar la actividad clínica preliminar de ABX-001 administrado por vía intravenosa (i.v.) en monoterapia (parte A) o coadministrado con pembrolizumab (parte B) en participantes con tumores sólidos avanzados recidivantes/resistentes.

ABX-001 está clasificado como patógeno del grupo de riesgo 2 (contención biológica de nivel 2). Todos los procedimientos que puedan producir aerosoles o involucrar altas concentraciones o grandes volúmenes deben realizarse en una cabina de bioseguridad de clase II. Una buena higiene y buenas prácticas de

laboratorio suelen ser suficientes para prevenir la propagación de cualquier cepa del VCML.

Medidas de primeros auxilios/tratamiento: el tratamiento sintomático y la prevención de infecciones secundarias son importantes. La ribavirina es eficaz in vitro y puede ser eficaz para el tratamiento de la infección por el VCML. En caso de contacto con la piel: primero lavar la piel con un desinfectante que contenga alcohol, luego lavar con jabón y agua abundante.

Inmunización: no disponible.

Profilaxis: una buena higiene y buenas prácticas de laboratorio suelen ser suficientes para prevenir la propagación de ABX-001.

Derrames: informar y advertir a los colegas que se encuentren en las proximidades directas. Dejar que los aerosoles se asienten y, usando ropa protectora, cubrir suavemente el derrame con toallas de papel y aplicar el desinfectante adecuado, comenzando por el perímetro y avanzando hacia el centro. Dejar suficiente tiempo de contacto antes de limpiar.

Eliminación: todos los elementos que contengan material biológico deben esterilizarse en autoclave antes de su eliminación.

Se vigilarán otros efectos adversos, como se detalla en el apartado H.1.