

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/25/08 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | 21-Feb-2025 |
| d) Título del proyecto: | Protocolo maestro de fase I-II para estudiar ATTR-01 por vía intravenosa en participantes adultos con determinados tumores sólidos epiteliales según diversos subprotocolos (ATTEST) |
| e) Período propuesto para la liberación: | Del 26 de mayo de 2025 al 31 de diciembre de 2034 |

2. Notificador

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Nombre de la institución o empresa: | Accession Therapeutics Limited |
|-------------------------------------|--------------------------------|

3. Definición del OMG

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

| | |
|---------------|---|
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase |

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: Mastadenovirus; Especie: Mastadenovirus humano C.

El Ad5NULL-A20 («TROCEPT») es un virus oncolítico con replicación condicional derivado del adenovirus de tipo 5 (Ad5) y diseñado para infectar preferentemente a células tumorales y replicarse en ellas. Las combinaciones de mutaciones en las principales proteínas estructurales impiden la transducción de los tejidos sanos por medio de CAR (receptor de coxsackie y adenovirus), FX (factor 10)/HSPG (proteoglicanos de sulfato de heparano) y la integrina $\alpha\beta 3/5$, mientras que la incorporación del péptido A20, derivado del virus de la fiebre aftosa (FMDV), a la proteína del nudo de la fibra limita la entrada celular en las células positivas para la integrina $\alpha\beta 6$. La integrina $\alpha\beta 6$ es un marcador selectivo del cáncer, expresado en concentraciones elevadas en la mayoría de las células epiteliales cancerosas, con expresión limitada en tejidos sanos (Bandyopadhyay y Raghavan, 2009). Además, el virus de la plataforma incluye una delección ($\Delta 24$) perfectamente definida en el gen temprano E1A-CR1, lo que permite una replicación selectiva del virus únicamente en células tumorales con defectos en la vía de pRb (Uusi-Kerttula y cols., 2018).

El ATTR-01 es el primer producto en el que se ha utilizado la plataforma TROCEPT. El ATTR-01 se ha diseñado para codificar una secuencia transgénica que posibilita la expresión de un anticuerpo inhibidor del punto de control humano PD-L1 (ligando 1 del receptor de la muerte celular programada), cuya secuencia es idéntica a la de un producto clínico autorizado, en células que expresan la integrina $\alpha\beta 6$. Cabe esperar que la administración dirigida de ATTR-01 dé lugar a la expresión de la carga activa de anticuerpo en el microambiente tumoral y mejore la eficacia antitumoral del anticuerpo inhibidor del punto de control inmunológico administrado de forma sistémica.

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

El ATTR-01 replica su genoma de ADN bicatenario mediante una polimerasa de alta fidelidad con capacidad de corregir errores, de modo que los cambios de secuencia genómica son muy improbables. La secuencia genómica del ATTR-01 se confirma con frecuencia durante el proceso de fabricación y no se han detectado cambios-

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

En caso afirmativo, indique el código del país:

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: no aplicable (aprobación del OMG a nivel de centros concedida en el Reino Unido) - Número de la notificación: no aplicable (aprobación del OMG a nivel de centros concedida en el Reino Unido) | |

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

La posibilidad de propagación involuntaria del ATTR-01 al medio ambiente se considera insignificante.

El ATTR-01 no está concebido para su liberación al medio ambiente en general, sino para su administración a determinados pacientes con cáncer a modo de medicamento de terapia génica en investigación, como parte de un ensayo clínico controlado en entornos hospitalarios siguiendo los requisitos de liberación deliberada.

La entrada celular del ATTR-01 se limitará a tejidos en los que se exprese la integrina $\alpha\beta6$, predominantemente tejido tumoral y algunos tejidos sanos limitados. La replicación del ATTR-01 se verá limitada a las células tumorales que expresen la integrina $\alpha\beta6$: en efecto, una delección ($\Delta 24$) perfectamente definida en el gen temprano E1A-CR1 limita la replicación del virus a las células tumorales con defectos en la vía de pRb (Uusi-Kerttula y cols., 2018).

El inserto genético (una secuencia transgénica de anticuerpo) no supone ningún riesgo para el medio ambiente.

Es probable que se produzca diseminación del ATTR-01 en niveles muy bajos y de corta duración. A tenor de la experiencia clínica previa con vectores similares basados en adenovirus, no se ha observado diseminación detectable de virus en la orina, el esputo ni las heces cinco días después de la infusión (García y cols., 2019). Además, debido a la naturaleza atenuada del virus, y en particular a su tropismo limitado y su incapacidad para replicarse en células sanas no malignas, el riesgo de diseminación vírica que provoque una infección activa en un contacto cercano se considera insignificante. En estudios clínicos anteriores sobre virus oncolíticos administrados por vía intravenosa no se ha descrito transmisión ni morbilidad en los contactos cercanos de pacientes con cáncer tratados con estos agentes.

El ATTR-01 es un adenovirus modificado en cuanto a tropismo, restringido a las células diana y con replicación condicional en una solución salina sencilla. El producto no puede replicarse fuera de un huésped humano y no hay pruebas de que los adenovirus puedan colonizar de forma natural a huéspedes no humanos, por lo que, si se libera el virus, su potencial de supervivencia y persistencia en el ambiente se considera insignificante. Aunque se ha demostrado que se produce infección y replicación del virus Ad5 parental en cerdos, perros y hámsteres dorados sirios, esto ocurre únicamente en animales infectados de manera experimental con dosis altas del 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 type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input type="checkbox"/> |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> |

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

| |
|---|
| i) Orden y taxón superior (animales): Rowavirales |
| ii) Género: Mastadenovirus |
| iii) Especie: Mastadenovirus C humano |
| iv) Subespecie: Adenovirus humano 5 |
| v) Cepa: ninguna |

| |
|--|
| <p>En simbiosis con animales <input type="checkbox"/></p> <p>Otros , (especifíquense):</p> <p>La gama de huéspedes del adenovirus de tipo 5 se limita al ser humano.</p> |
| <p>b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:</p> <p>La gama de huéspedes del adenovirus de tipo 5 se limita al ser humano.</p> |

5. a) Técnicas de detección

| |
|-------------------------|
| Moleculares, serología. |
|-------------------------|

5. b) Técnicas de identificación

| |
|-------------------------|
| Moleculares, serología. |
|-------------------------|

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

| | |
|---|-----------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| <p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>Los adenovirus se clasifican como agentes del grupo 2 según la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.</p> | |

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

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

Los adenovirus son patógenos humanos frecuentes sin capacidad oncógena ni de integración. La consecuencia clínica más frecuente de la exposición al Ad5 natural (del que deriva el ATTR-01) es la infección de las vías respiratorias altas, que provoca síntomas respiratorios leves de corta duración y autolimitados, con mayor frecuencia en niños (Kunz y Ottolini, 2010). Las infecciones experimentales de seres humanos con cepas naturales de adenovirus de la especie C han revelado que, en los adultos, estos adenovirus causan una enfermedad leve o nula, especialmente en el caso de los serotipos 2 y 5 del adenovirus (Lichtenstein y cols., 2004).

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: 48 horas

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: 48 horas

c) Modo de reproducción Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

El resultado de una infección depende del estado inmunitario del hospedador.

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 (especificuense): ninguna.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Se sabe que los adenovirus naturales son capaces de sobrevivir fuera del huésped en superficies durante algunas semanas; la capacidad de supervivencia depende de la temperatura y la humedad relativa.

10. a) Vías de diseminación

Principalmente a través de gotitas respiratorias (aerosol) o por la vía fecal-oral.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Dosis administrada al participante en el ensayo y cercanía de los contactos.

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)

Ninguna.

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El ATTR-01 se ha diseñado para infectar preferentemente a células tumorales y replicarse en ellas y ya no es capaz de infectar tejidos normales por medio de los tropismos naturales del Ad5.

El ATTR-01 también se ha diseñado para limitar la entrada del virus en las células que expresan la integrina $\alpha v \beta 6$, un marcador selectivo del cáncer con expresión limitada en tejidos sanos (Bandyopadhyay y Raghavan, 2009). Por consiguiente, estas modificaciones restringen de manera significativa la infectividad del ATTR 01 con respecto al virus Ad5 parental.

El ATTR-01 también se ha diseñado para potenciar la eficacia oncolítica (Uusi-Kerttula y cols., 2018).

Dado que el ATTR-01 se ha diseñado para infectar preferentemente células tumorales y replicarse específicamente en ellas, los efectos oncolíticos y la producción del producto proteico transgénico serán máximos en el tejido tumoral. Por consiguiente, estas modificaciones restringen de manera significativa la

virulencia del ATTR-01 con respecto al virus Ad5 parental.

El ATTR-01 se ha diseñado además para contener un casete de expresión transgénica que codifica un anticuerpo dirigido contra el ligando 1 del receptor de la muerte celular programada (anti-PD-L1) humano de longitud completa, bajo el control del promotor constitutivo del citomegalovirus (CMV). La secuencia del anticuerpo es idéntica a la de un anticuerpo clínicamente autorizado, que bloquea el eje inhibidor PD-1/PD-L1, activando así los linfocitos T citotóxicos y creando un microambiente tumoral «caliente» que desencadena una respuesta inmunitaria antitumoral. El producto transgénico se expresará únicamente en las células infectadas y sólo será secretado por ellas.

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: Bacterias | |
| d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

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

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

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| i) transformación | <input type="checkbox"/> |
| ii) microinyección | <input type="checkbox"/> |
| iii) macroencapsulación | <input type="checkbox"/> |
| iv) macroinyección | <input type="checkbox"/> |
| v) otros, (especifíquense) | |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

| |
|---|
| a) Composición del fragmento de inserción: <ol style="list-style-type: none"> 1. Casete de expresión transgénica que codifica un anticuerpo dirigido contra el ligando 1 del receptor de la muerte celular programada (anti-PD-L1) humano de longitud completa, bajo el control del promotor constitutivo del citomegalovirus (CMV). 2. Secuencia que codifica el péptido A20 derivado del virus de la fiebre aftosa. |
| b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Síntesis de ADN. |

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

1. El casete de expresión transgénica codifica un anticuerpo dirigido contra el ligando 1 del receptor de la muerte celular programada (anti-PD-L1) humano de longitud completa, bajo el control del promotor constitutivo del citomegalovirus (CMV) que estimula la expresión de la carga transgénica en las células infectadas y activa una respuesta inmunitaria antitumoral.

2. La secuencia que codifica el péptido A20 derivado del virus de la fiebre aftosa permite la entrada del virus en las células que expresan la integrina $\alpha\beta 6$, un marcador selectivo del cáncer con expresión limitada en tejidos sanos (Bandyopadhyay y Raghavan, 2009). Por consiguiente, estas modificaciones restringen de manera significativa la infectividad del ATTR-01 con respecto al virus Ad5 parental.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Insertado en el ADN bicatenario del genoma vírico presente en el cromosoma artificial bacteriano y, por tanto, en el genoma del ATTR-01.

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"/> secuencia del péptido A20 |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> secuencia del anticuerpo anti-PD-L1 |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): |
| Otros (especifiquense): | |

2. Nombre completo

| |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales): Homo sapiens |
| ii) Familia (plantas): <u>Picornaviridae</u> |
| iii) Género: <u>Aphthovirus</u> |
| iv) Especie: virus de la fiebre aftosa (VFA) |
| v) Subespecie: |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivar/línea de reproducción: |
| viii) Patovar: |
| ix) Nombre vulgar: |

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

| | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> VFA | 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"/> |
| | animales <input checked="" type="checkbox"/> VFA (animales biungulados) |
| | 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: | |
| La secuencia A20 del VFA permite que el virus infecte a animales biungulados. | |

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

| | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? | | |
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |

El ATTR-01 replica su genoma de ADN bicatenario mediante una polimerasa de alta fidelidad con capacidad de corregir errores, de modo que los cambios de secuencia genómica son muy improbables. La secuencia genómica del ATTR-01 se confirma a menudo durante el proceso de fabricación y no se han detectado cambios.

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

| | | |
|--|--|-------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo: | | |
| a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? | | <input type="checkbox"/> |
| | animales | <input type="checkbox"/> |
| | plantas | <input type="checkbox"/> |
| | otros | <input type="checkbox"/> |
| b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A | | |
| Las modificaciones del ATTR-01 reducen significativamente su capacidad patógena con respecto al adenovirus de tipo 5 natural parental. El ATTR-01 se ha diseñado para infectar preferentemente a células tumorales y replicarse en ellas y ya no es capaz de infectar tejidos normales por medio de los tropismos naturales del adenovirus de tipo 5 parental. | | |

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

| |
|--|
| a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: moleculares (PCR cuantitativa), serología |
| b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: moleculares (PCR cuantitativa), serología. |

F. Información sobre la liberación

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

El ATTR-01 no está concebido para su liberación al medio ambiente en general, sino para su administración a determinados pacientes con cáncer a modo de medicamento de terapia génica en investigación, como parte de un ensayo clínico controlado en entornos hospitalarios.

No cabe esperar beneficios medioambientales.

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: La liberación tendrá lugar en hospitales; véase la información a continuación. | |

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

| |
|--|
| <p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>El ensayo clínico se llevará a cabo en tres hospitales: START MADRID CIOCC, Calle Oña, 10 3ª Planta, 28050 Madrid – ESPAÑA</p> <p>START – Madrid (FJD) Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Unidad de Ensayos Clínicos Fase I – Farmacia. Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid. España</p> <p>START Barcelona HM Nou Delfos, Hospital Nou Delfos; Avinguda Vallcarca 151, planta 5; 08023 Barcelona; España</p> |
| <p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>Los tratamientos tendrán lugar en salas designadas de los centros hospitalarios del ensayo clínico, cuya superficie no se prevé que supere los 15 m². No se verán afectados otros lugares medioambientales fuera de estas salas.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p> <p>Los tratamientos tendrán lugar en salas designadas de los centros hospitalarios del ensayo clínico, cuya superficie no se prevé que supere los 15 m². No se verán afectados otros lugares medioambientales fuera de estas salas.</p> |
| <p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No aplicable; no es posible el efecto sobre estas áreas.</p> |
| <p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplicable; no es posible el efecto sobre la flora y la fauna.</p> |

4. Método y amplitud de la liberación

| |
|--|
| a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: |
|--|

En el país notificado se prevé administrar ATTR-01 a un máximo de 36 participantes en el ensayo clínico. Los pacientes recibirán entre 1×10^{11} y 1×10^{13} partículas víricas tres veces durante un período máximo de 10 días. Es probable que se produzca diseminación del ATTR-01 en niveles muy bajos y de corta duración.

b. Duración de la operación:

La administración a los participantes tendrá lugar durante un máximo de 10 días.

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

Es probable que se produzca diseminación del ATTR-01 en niveles muy bajos y de corta duración. A tenor de la experiencia clínica previa con vectores similares basados en adenovirus, no se ha observado diseminación detectable de virus en la orina, el esputo ni las heces cinco días después de la infusión (García y cols., 2019). Además, debido a la naturaleza atenuada del virus, y en particular a su tropismo limitado y su incapacidad para replicarse en células sanas, el riesgo de diseminación vírica que provoque una infección activa en un contacto cercano se considera insignificante. En estudios clínicos anteriores sobre virus oncolíticos administrados por vía intravenosa no se ha descrito transmisión ni morbilidad en los contactos cercanos de pacientes con cáncer tratados con estos agentes.

En el protocolo clínico y los documentos de consentimiento informado se detallan las precauciones adecuadas para limitar el riesgo de diseminación vírica. Se explicarán las medidas a los participantes para evitar la diseminación del virus.

Las medidas higiénicas son aplicables a las parejas sexuales de cualquier sexo o con capacidad reproductiva. La anticoncepción de barrera tiene por objeto evitar tanto la diseminación del virus a la pareja como el embarazo.

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

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

Se trata del primer estudio clínico en seres humanos, por lo que no se ha liberado el OMG con anterioridad.

A tenor de la experiencia clínica previa, superior a 20 años, con la administración de dosis altas de virus oncolíticos recombinantes derivados del adenovirus de tipo 5 (Nemunaitis y cols., 2001; García-Carbonero y cols., 2022) u otros serotipos de adenovirus (Machiels y cols., 2019), no se han descrito efectos negativos de la liberación sobre el medio ambiente ni para la salud humana.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

| |
|--|
| <p>El ATTR-01 infectará preferentemente las células tumorales, y se replicará en ellas, en los participantes en el ensayo clínico. El ATTR-01 se ha diseñado para codificar una secuencia transgénica que posibilita la expresión de un anticuerpo inhibidor del punto de control humano PD-L1 (ligando 1 del receptor de la muerte celular programada), cuya secuencia es idéntica a la de un transgén autorizado, en células que expresan la integrina $\alpha\beta6$. Cabe esperar que la administración dirigida de ATTR-01 dé lugar a la expresión de la carga activa de anticuerpo en el microambiente tumoral y mejore la eficacia antitumoral del anticuerpo inhibidor del punto de control inmunológico.</p> |
|--|

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

| |
|--|
| <p>Ninguno. No hay pruebas de que los adenovirus puedan colonizar de forma natural a huéspedes no humanos.</p> |
|--|

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 |
| <p>Especifíquese: El ATTR-01 no puede replicarse en células humanas normales no malignas y sólo puede hacerlo en células humanas tumorales.</p> | | |

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

Ninguno. El ATTR-01 sólo sobrevive fuera del hospedador durante períodos breves.

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): ninguno

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:

b) De otros organismos al OMG:

Para que el ATTR-01 se recombine con un adenovirus natural sería necesaria la integración previa de un genoma adenovírico en una célula infectada o la coinfección simultánea por un adenovirus natural, situaciones ambas muy poco probables; los adenovirus no se integran en el genoma de las células hospedadoras infectadas (Bulcha y cols., 2021).

Dado que el ATTR-01 está muy atenuado, cualquier transferencia de sus secuencias génicas a adenovirus naturales también los haría más atenuados y con menor capacidad de replicación vírica, de modo que los virus de la progenie resultante serían objeto de una rápida selección negativa y se verían superados.

El casete de expresión transgénica del ATTR-01 no aumentará la patogenicidad de un virus natural, sino que, más bien, reducirá probablemente la capacidad del virus debido a un aumento del tamaño del genoma vírico. Esto reduciría las tasas de replicación vírica.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Dado que el ATTR-01 está muy atenuado, cualquier transferencia de sus

secuencias génicas a adenovirus naturales también los haría más atenuados y con menor capacidad de replicación vírica, de modo que los virus de la progenie resultante serían objeto de una rápida selección negativa y se verían superados.

El casete de expresión transgénica del ATTR-01 no aumentará la patogenicidad de un virus natural, sino que, más bien, reducirá probablemente la capacidad del virus debido a un aumento del tamaño del genoma vírico. Esto reduciría las tasas de replicación.

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.

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

Ninguna.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Molecular (PCR cuantitativa) utilizando cebadores específicos de ATTR-01 únicamente en los participantes en el ensayo clínico.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Ninguna.

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

Ninguna.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplicable.

5. Duración del seguimiento

Los participantes en el ensayo clínico serán objeto de seguimiento durante un año como máximo.

6. Frecuencia del seguimiento

Cada semana durante 8 semanas, luego cada 8 semanas hasta la semana 24 y, a

partir de entonces, cada 3 meses.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Se utilizarán desinfectantes validados adecuados para virus con envoltura y de conformidad con los procedimientos y la legislación locales para medidas de descontaminación y desinfección tras la administración del producto o en caso de vertido accidental.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los residuos desechables que hayan estado en contacto con el producto durante su preparación y administración, así como los residuos derivados de la obtención y el procesamiento de las muestras, se tratarán como residuos biopeligrosos y se eliminarán de acuerdo con las normas o políticas de cada centro participante. Los materiales no desechables se desinfectarán o esterilizarán en autoclave de acuerdo con las directrices locales.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo de residuos será similar al previsto durante otras intervenciones médicas (p. ej., jeringas, agujas, tejidos o vendajes) y se clasificarán como residuos sanitarios peligrosos. Se espera que la cantidad total estimada de residuos sea mínima.

3. (b) Tratamiento de residuos

Véase el punto I.2 anterior.

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

El ATTR-01 está concebido para uso en un ensayo clínico controlado que se lleve a cabo en centros médicos cualificados, en condiciones y con procedimientos de manipulación controlados. En caso de vertido accidental, deben seguirse los procedimientos locales específicos de descontaminación y destrucción.

En caso de contacto con la piel, debe lavarse inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos, deben lavarse con agua abundante o con solución de lavado ocular durante al menos 15 minutos manteniendo abiertos los párpados y, posteriormente, informar a un profesional sanitario para que realice una evaluación.

En caso de pinchazo con una aguja con posible inyección accidental de ATTR-01, debe lavarse inmediatamente la zona con agua y jabón e informar a un profesional sanitario para que realice una evaluación.

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

Véase el punto J.1 anterior.

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 aplicable.

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

En los sujetos incluidos en el ensayo clínico se vigilará la aparición de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG) de acuerdo con el protocolo clínico. Todos los AAG serán registrados y evaluados por el personal del centro y el promotor del estudio y se notificarán a las autoridades sanitarias cuando proceda. Los acontecimientos adversos se registrarán y notificarán conforme a los procedimientos detallados en el protocolo del estudio clínico.

En caso de exposición accidental o inobservancia de las medidas higiénicas, se considera que el riesgo es sumamente bajo; no obstante, deberá informarse al equipo del estudio y al promotor. Si la persona expuesta presenta fiebre o síntomas pseudogripales, se recomienda que acuda a su médico de atención primaria o a un servicio de urgencias.

Lista de referencias bibliográficas

- Bandyopadhyay, A. and Raghavan, S. (2009) 'Defining the Role of Integrin $\alpha v \beta 6$ in Cancer', *Current Drug Targets*, 10(7), pp. 645–652. Available at: <https://doi.org/10.2174/138945009788680374>.
- Bulcha, J.T., Wang, Y., Ma, H., Tai, P.W.L. and Gao, G. (2021) 'Viral vector platforms within the gene therapy landscape', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00487-6>.
- Cunningham, C. and Nemunaitis, J. (2001) 'A phase I trial of genetically modified *Salmonella typhimurium* expressing cytosine deaminase (TAPET-CD, VNP20029) administered by intratumoral injection in combination with 5-fluorocytosine for patients with advanced or metastatic cancer', *Human gene therapy*, 12(12), pp.1594–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11529249/>.
- Fausther-Bovendo, H. and Kobinger, G.P. (2014) 'Pre-existing immunity against Ad vectors', *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(10), pp.2875–2884. Available at: <https://doi.org/10.4161/hv.29594>.
- García, M., Moreno, R., Gil-Martin, M., Cascallò, M., de Olza, M. O., Cuadra, C., Piulats, J. M., Navarro, V., Domenech, M., Alemany, R., & Salazar, R. (2019). A Phase 1 Trial of Oncolytic Adenovirus ICOVIR-5 Administered Intravenously to Cutaneous and Uveal Melanoma Patients. *Human Gene Therapy*, 30(3), 352–364. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.107>.
- Garcia-Carbonero, R. et al. (2022) 'Phase I, multicenter, open-label study of intravenous VCN-01 oncolytic adenovirus with or without nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with advanced solid tumors', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 10(3), p. e003255. Available at: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003255>.
- Kunz, A. and Ottolini, M.G. (2010) 'The Role of Adenovirus in Respiratory Tract Infections', *Current Infectious Disease Reports*, 12(2), pp.81–87. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11908-010-0084-5>.
- Lichtenstein, D.L. and Wold, W.S.M. (2004) 'Experimental infections of humans with wild-type adenoviruses and with replication-competent adenovirus vectors: replication, safety, and transmission', *Cancer gene therapy*, 11(12), pp.819–29. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700765>.
- Machiels, J.-P. et al. (2019) 'A phase 1 dose escalation study of the oncolytic adenovirus enadenotucirev, administered intravenously to patients with epithelial solid tumors (EVOLVE)', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 7(1), p. 20. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0510-7>.
- Uusi-Kerttula, H. et al. (2018) 'Ad5NULL-A20: A Tropism-Modified, $\alpha v \beta 6$ Integrin Selective Oncolytic Adenovirus for Epithelial Ovarian Cancer Therapies', *Clinical Cancer Research*, 24(17), pp. 4215–4224. Available at: <https://doi.org/10.1158/10780432.CCR-18-1089>.