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/24/45
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 30Dec2024
d) Título del proyecto: Ensayo de fase IIIb, aleatorizado y controlado de nadofaragén firadenovec frente a la observación en sujetos con cáncer de vejiga sin invasión muscular (CVSIM) de riesgo intermedio (RI). ABLE-32 (<u>A</u> dstiladrin in <u>BL</u> adder cancEr, phase 3b , clinical trial no. 2)
e) Período propuesto para la liberación: De abril de 2025 a octubre de 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Ferring Pharmaceuticals A/S Amager Strandvej 405 DK 2770 Kastrup Dinamarca
--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:
Viroide ☐
Virus ARN ☐
Virus ADN ☒
Bacteria ☐
Hongo ☐
Animal ☐
- mamíferos ☐

- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Mastadenovirus*

Especie: adenovirus humano

El nadofaragén firadenovec es un vector de terapia génica no replicativo rAd-IFN basado en Ad5 para la transferencia de ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) de IFN- α 2b humano.

El nadofaragén firadenovec se generó por recombinación entre un plásmido que contenía IFN- α 2b y un derivado de Ad5 (derivado digerido por ClaI de Ad5-dl327), que se cotransfectaron en células de riñón embrionario humano (HEK) 293. Durante la propagación viral, la proteína de envoltura 1 (E1) necesaria para la replicación viral se suministra en *trans* por las células huésped HEK 293. Esta línea celular se desarrolló tras la transfección de células HEK con ADN Ad5 fragmentado.

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

La secuencia completa del ADN de la siembra de virus maestro (Master Viral Seed Stock) de rAd-IFN se ha realizado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). No se detectó ninguna variante entre la secuencia de referencia y la secuencia del artículo de prueba.

Se sabe que los adenovirus son genéticamente estables.

También se han secuenciado completamente varios lotes adicionales de material de ensayo clínico derivado de la siembra de virus maestro y no se han detectado diferencias. Por tanto, se concluye que el producto es genéticamente estable.

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

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo, indique el código del país: AT; CZ; DK; FR; IT; PL	

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

Sí ☐	No ☒
-----------------------------	--

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: no procede
- Número de la notificación: no procede

El mismo OMG ha sido notificado en otro lugar de la Comunidad por un notificador diferente:

- Estado miembro de la notificación: NL
- Número de notificación: B/NL/19/009

- Estado miembro de la notificación: DE
- Número de notificación: B/DE/19/PEI3581

- Estado miembro de la notificación: ES
- Número de notificación: B/ES/18/28

- Estado miembro de la notificación: FR
- Número de notificación: Gene Therapy Dossier 5432

- Estado miembro de la notificación: Italia
- Número de notificación: EudraCT 2017-003169-82

- Estado miembro de la notificación: Polonia
- Número de notificación DOP-GMO.401.116.2019, Decisión 63/2019

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: US
- Número de notificación: IND 12.547

- Estado miembro de la notificación: CA
- Número de la notificación: 224389

- Estado miembro de la notificación: AUSTRALIA
- Número de notificación: licencia DNIR 599

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

El nadofaragén firadenovec es un vector de terapia génica no replicativo rAd-IFN basado en Ad5 para la transferencia de ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) de IFN- α 2b humano.

El nadofaragén firadenovec se ha diseñado para que sea incompetente para la replicación y es naturalmente deficiente para la integración. La posibilidad de que el nadofaragén firadenovec se disperse o se establezca en el medio ambiente es baja, ya que se administra en centros sanitarios. También disponen del personal cualificado necesario para la evaluación clínica de los sujetos de ensayo.

La instilación intravesical de nadofaragén firadenovec aprovecha la naturaleza localizada del cáncer de vejiga para exponer las células tumorales a altas concentraciones de la proteína IFN- α 2b, limitar la exposición generalizada y minimizar la frecuencia de administración, lo que reduce aún más el riesgo de exposición del medio ambiente al OMG.

Se instruirá al personal del ensayo para que siga las precauciones universales para la prevención de la transmisión de productos infecciosos en entornos sanitarios; en particular, las precauciones estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La diseminación y el impacto del nadofaragén firadenovec en los ecosistemas son limitados, dado que la diseminación requiere un contacto estrecho con el producto en investigación o el contacto con superficies u objetos contaminados. No se prevé que el producto en investigación o cualquier residuo asociado a los procedimientos del ensayo afecten al ecosistema circundante.

No se conoce que el adenovirus silvestre esté implicado en procesos medioambientales. No se conocen depredadores naturales, presas, parásitos, competidores o simbioses asociados al adenovirus silvestre. Se sabe que el Ad5 silvestre solo se replica en un número muy limitado de especies animales distintas del ser humano cuando se infecta experimentalmente: esencialmente en el hámster sirio y, en cierta medida, en la rata algodónera. No se tiene constancia de que los serotipos de adenovirus transfieran activamente material genético a organismos distintos del ser humano en condiciones naturales.

No cabe esperar que ninguna de las modificaciones genéticas realizadas en el Ad5 silvestre durante la construcción del nadofaragén firadenovec altere su efecto en los procesos medioambientales. Por tanto, no se prevé ningún impacto en el medio ambiente en su conjunto tras la liberación del nadofaragén firadenovec.

En conclusión, teniendo en cuenta la naturaleza del OMG, el organismo parental y el entorno receptor, no se prevé que la liberación intencional de nadofaragén firadenovec tenga consecuencias en el medio ambiente.

Los posibles efectos directos en humanos se limitan a la transmisión del nadofaragén firadenovec a un receptor humano no intencionado.

Los posibles efectos indirectos de la liberación se limitan a las consecuencias de la liberación de un adenovirus silvestre (a través de la contaminación del producto durante la fabricación o tras la recombinación en las células del receptor seguida de la liberación al medio ambiente).

Se espera que las consecuencias potenciales en caso de exposición no intencionada de una persona al nadofaragén firadenovec (o a un adenovirus silvestre contaminante o derivado) sean mínimas. El vector será eliminado por el sistema inmunitario del individuo.

Se aplican estrategias adecuadas de gestión de riesgos para minimizar los riesgos de exposición no intencionada de personas o del medio ambiente. Se proponen estrategias de seguimiento adecuadas para recabar más información sobre la seguridad, la persistencia y la eliminación antes de proceder a su desarrollo a mayor escala.

En conclusión, globalmente, el riesgo medioambiental asociado a la liberación intencionada del nadofaragén firadenovec en las condiciones de liberación y con las precauciones y actividades de seguimiento propuestas, se considera insignificante.

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

La información solicitada se ha cumplimentado teniendo en cuenta lo siguiente:

- Organismo receptor o parental: adenovirus tipo 5

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☐
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(especifique el phylum y la clase)	
Otros (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Adenoviridae</i>
ii) Género: <i>Mastadenovirus</i>
iii) Especie: adenovirus humano
iv) Subespecies: grupo III, subgrupo C
v) Cepa: serotipo 5 (Ad5)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/P
vii) Nombre vulgar: adenovirus humano serotipo 5 (Ad5)

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

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): Humanos

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

no procede.

5. a) Técnicas de detección

La detección de adenovirus humanos, incluido el Ad5, puede realizarse utilizando diferentes tecnologías. En entornos clínicos, muchos laboratorios centrales de virología clínica analizan periódicamente muestras de pacientes para detectar la

presencia de adenovirus humanos con varios métodos:

- Cultivo vírico en el que una muestra clínica (por ejemplo, heces, orina, sangre, saliva, vesículas) se incuba en un cultivo celular. En caso de que se detecte la replicación del virus, este se identifica posteriormente mediante anticuerpos específicos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la microscopía de inmunofluorescencia o la microscopía electrónica.
- Identificación por PCR directamente a partir de la muestra clínica (por ejemplo, plasma, líquido cefalorraquídeo).
- Microscopía de inmunofluorescencia directamente a partir de la muestra clínica (por ejemplo, hisopo faríngeo, biopsia).

5. b) Técnicas de identificación

Prueba PCR convencional

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese: En la Unión Europea (UE), de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE (Directiva UE 2000/54/CE, 2000), el adenovirus silvestre se clasifica más adecuadamente en el grupo de riesgo 2.

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 El adenovirus silvestre es una infección muy común en humanos de todas las edades.

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.

El Ad5 silvestre solo se replica en humanos. Se sabe que el Ad5 silvestre solo se replica en un número muy limitado de especies animales distintas del ser humano, cuando se infecta experimentalmente: esencialmente en el hámster sirio y, en cierta medida, en la rata algodónera.

La transmisión de adenovirus silvestre puede producirse por el agua, el aire o por contacto directo.

Ad5 se asocia principalmente a los siguientes tipos de infecciones: respiratorias, gastrointestinales,

así como hepáticas y urinarias. La mayoría de las infecciones son leves y no requieren tratamiento o solo tratamiento sintomático.

Los adenovirus no se integran en el genoma de la célula huésped.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El serotipo 5 de adenovirus no tiene reservorios animales naturales conocidos y se replica exclusivamente en células humanas. El adenovirus causa una infección transitoria en huéspedes susceptibles, y los componentes virales se eliminan a lo largo de varias semanas. Las células huésped infectadas por adenovirus tienen una vida breve (días) y se eliminan mediante inmunidad inducida. El adenovirus se replica en el citoplasma de las células infectadas y el ADN vírico no se integra en el ADN de la célula huésped.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: no procede.

c) Modo de reproducción Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: No se sabe

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) Otros (especifíquense): ninguno

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La capacidad de supervivencia del Ad5 silvestre depende de su capacidad para replicarse en una célula huésped. Fuera del huésped, el Ad5 silvestre, como virus no encapsulados de ADN, puede inactivarse tanto por calentamiento como por medios químicos. No forma estructuras de supervivencia, pero puede sobrevivir fuera del organismo huésped y es resistente a la deshidratación y capaz de persistir en aerosoles y agua. La supervivencia en las superficies depende de factores ambientales como la temperatura, la luz, el pH y el tipo de superficie. La mayoría de los serotipos son estables a 36 °C durante una semana, durante varias semanas a temperatura ambiente y durante varios meses a 4 °C. Los adenovirus son muy estables en el medio ambiente y persisten entre 7 días y 3 meses en superficies inanimadas secas. También pueden sobrevivir durante semanas en agua potable, aguas residuales y agua de mar.

10. a) Vías de diseminación

La transmisión de adenovirus silvestre puede producirse por el agua, el aire o por contacto directo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La diseminación se ve afectada por la cantidad de virus viable expuesto al medio ambiente, la producción de aerosoles y la cercanía del contacto.

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 se sabe

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético

ii) Eliminación de material genético

iii) Sustitución de una base

iv) Fusión celular

v) Otras (especifíquense)

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

- Deficiencia de replicación.
- Transferencia de ADN complementario (ADNc) de IFN- α 2b humano

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

Sí ☒	No ☐
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 ☒	No ☐
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	☒
bacteriófago	☐
virus	☐
cósmido	☐
Elemento de transposición	☐
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: El nadofaragén firadenovec se generó por recombinación entre un plásmido que contiene IFN- α 2b y un derivado del adenovirus tipo 5.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: La gama de organismos huéspedes del nadofaragén firadenovec son bacterias.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí ☒	No ☐
Resistencia a los antibióticos	☐
Otras (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: contiene el gen de resistencia a ampicilina..	
e) Fragmentos constituyentes del vector Contiene la secuencia codificante de IFN α 2b humana, gen de resistencia a ampicilina, ADN polimera y secuencias para empaquetamiento del virus .	

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) Otros (especifiquense): transfección.

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 (especifiquense):

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El vector rAd-IFN codifica el ADN complementario (ADNc) del IFN- α 2b humano en un casete de expresión.

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

Gen terapéutico: interferón humano α 2b (IFN- α 2b)

Promotor: Citomegalovirus (CMV)

Repetición invertida terminal (ITR): Adenovirus serotipo 5

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

Gen terapéutico: actividad antineoplásica

Promotor: impulsa la expresión del gen terapéutico

Repetición invertida terminal (ITR): necesaria para el inicio de la replicación del ADN viral, que facilita la producción del vector durante la fabricación.

Transferencia de ADN complementario (ADNc) de IFN- α 2b humano.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma

- Otros (especifíquense): El casete de expresión se incorpora de forma estable al genoma del vector rAd-IFN.
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?
Sí ☐ No ☒
En caso afirmativo , especifíquese: no procede.

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

1. Indíquese si es:

Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☒
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el phylum y la clase):
Otras (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/Línea de reproducción: N/P

viii) Patovar N/P
ix) Nombre vulgar: ser humano

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	☐
	animales	☐
	plantas	☐
	otros	☐
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
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: no procede.		

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 ☐	No ☒
En caso afirmativo , especifíquese: no procede.	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
No se conoce ningún intercambio de material genético entre los adenovirus y los seres humanos. Los adenovirus silvestres infectan células humanas, pero no hay integración/intercambio genético entre los genomas del donante y el receptor		

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

No hay planes específicos para vigilar el medio ambiente durante la liberación. En el marco del protocolo del estudio clínico, se analizará mediante PCR la orina de los pacientes para detectar la eliminación del virus y la presencia de OMG.

c) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Prueba convencional de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de la liberación es llevar a cabo un estudio de fase 3b, aleatorizado y controlado de nadofaragén firadenovec frente a la observación en sujetos con cáncer de vejiga sin invasión muscular (CVSIM) de riesgo intermedio (RI). ABLE-32 (Adstiladrin in BLadder canCEr, phase 3b, clinical trial no. 2)

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

el nadofaragén firadenovec se administrará en las instalaciones del centro clínico.

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

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

El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos autorizados.

Hospital universitario Marques de Valdecilla - *Avenida de valdecilla s/n, Santander, 39008.*

Hospital Universitario La Paz - *Paseo de la Castellana 261, Madrid, 28046.*

Hospital del Mar - *Passeig Maritim de la Barceloneta 25-29, Barcelona, 08003.*

MD Anderson Cancer Center – *Calle Arturo Soria 270, Madrid, 28033.*

Hospital Universitario Fundacion Alcorcon - *Calle Budapest 1, Alcorcon, Madrid, 28922.*

Hospital Universitario 12 de Octubre - *Avenida De Cordoba s/n, Madrid, 28041.*

Hospital Universitario de A Coruña - *Xubias de Arriba 84, A Coruña, 15006.*

Hospital Universitario Virgen de la Victoria - *Campus de Teatinos s/n, Malaga, 29010.*

Hospital Universitario Basurto - *Avenida Montevideo 18, Bilbao, Vizcaya, 48013.*

Fundacio Puigvert - *Carrer de Cartagena 340-350, Barcelona, 08025.*

Hospital Universitario Reina Sofía - *Av. Menéndez Pidal s/n, Córdoba, 14004.*

Hospital Universitario Virgen de las Nieves - *Av. de las Fuerzas Armadas 2, Beiro, 18014 Granada.*

<p>a) Área del lugar (m²):</p> <p>El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos autorizados. El tamaño de los centros clínicos varía.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): no procede.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): no procede.</p>
<p>b) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: no procede.</p>
<p>c) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: no procede.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Está previsto incluir hasta 40 participantes en España. El nadofaragén firadenovec se administrará por vía intravesical (75 ml) a una concentración de $3,0 \times 10^{11}$ pv/ml. Se administrarán hasta 8 dosis de nadofaragén firadenovec intravesical trimestralmente a lo largo de los 24 meses de tratamiento. Se administrarán aproximadamente $1,8 \times 10^{14}$ partículas virales a los pacientes incluidos en el estudio clínico.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>Aproximadamente 2 años, después los pacientes entrarán en el periodo de seguimiento.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>El nadofaragén firadenovec es un vector de adenovirus recombinante de replicación deficiente. La exposición es posible durante la manipulación del producto o a través de los líquidos corporales del paciente. Las principales vías de exposición profesional son el pinchazo con aguja, la punción con objeto punzante, la ingestión o la salpicadura en las membranas mucosas de los ojos, la nariz y la boca. La exposición por inhalación es posible si el producto o los líquidos corporales del paciente se manipulan de forma que se generen aerosoles.</p> <p>El nadofaragén firadenovec es una suspensión de transparente a opalescente para la instilación intravesical. Se suministra en un vial de vidrio de un solo uso (tipo 1) con una concentración nominal de 3×10^{11} partículas virales (pv)/ml. Cada vial contiene un volumen extraíble de 20 ml. Los viales se cierran con un tapón de goma y se sellan con un sello de aluminio.</p> <p>El sistema de cierre del envase de nadofaragén firadenovec es un vial que consta de 3 componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un vial 30R de vidrio transparente de tipo 1 (USP/Ph.Eur.). • Un tapón de 20 mm recubierto de FluroTec® a base de caucho de bromobutilo. La cara interna está sellada con una película de FluroTec® y la cara externa sin contacto está recubierta con una silicona reticulada por rayos UV, B2-40. • Un tapón de engaste de aluminio de 20 mm con sello Flip-Off®.

La manipulación de rAd-IFN debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de clase II (BSL2) para contener cualquier derrame y minimizar la exposición a aerosoles. A la entrada de la farmacia debe colocarse una señal con el símbolo universal de peligro biológico y debe controlarse su acceso.

El personal que manipule el material debe llevar bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes quirúrgicos. Tras su uso, todos los materiales desechables utilizados en la preparación deben colocarse en contenedores de riesgo biológico y destruirse mediante incineración. Todo el equipo no desechable debe descontaminarse en autoclave o con un desinfectante o viricida apropiado.

Deben observarse precauciones universales en la manipulación del producto rAd-IFN y del equipo contaminado por estas sustancias tras el tratamiento con rAd-IFN.

Las personas que corren el riesgo de contraer una infección, o para las que la infección puede tener consecuencias graves, deben tener restringido el acceso a los laboratorios/farmacias BSL2 cuando se esté trabajando con productos infecciosos.

Por tanto, las personas inmunodeprimidas o inmunodeficientes deben tener restringida la entrada a las farmacias que dispensen rAd-IFN a discreción del centro.

Todos los investigadores principales y subinvestigadores que participen en el estudio estarán cualificados por su educación, formación y experiencia para asumir la responsabilidad de la correcta realización del ensayo según las directrices descritas en la Guía E6 de Buenas Prácticas Clínicas del ICH. Los centros clínicos en los que se va a realizar el estudio se evalúan por monitores/as antes del inicio del estudio para garantizar que las instalaciones sean adecuadas para almacenar y administrar el producto en investigación, así como para la recogida, procesamiento y almacenamiento de muestras humanas y, en caso necesario, destrucción, de las muestras humanas y viales y/o jeringas de rAd-IFN que no se hayan utilizado, en el marco del estudio de viabilidad llevado a cabo por el promotor. Todo el personal del centro clínico que participe en la manipulación o administración del producto en investigación recibirá formación de acuerdo con el protocolo del estudio y toda la documentación de apoyo, incluidos los manuales específicos del estudio para el laboratorio y el material del ensayo clínico. Antes del inicio del estudio se impartirá una formación exhaustiva específica.

Se mantendrá en todo momento una estricta contabilidad de todas las dosis de rAd-IFN importadas.

El producto en investigación rAd-IFN se enviará al centro de investigación. Una vez recibido en el centro clínico, el envío se inspeccionará rápidamente y se almacenará congelado a una temperatura inferior a -60°C . Se descongelará a temperatura ambiente y con luz en el momento de la preparación.

Si alguno de los viales de rAd-IFN está dañado o se considera inutilizable, el producto debe desecharse colocándolo en un contenedor de riesgo biológico para su incineración.

Todo el producto en investigación no utilizado se eliminará en el centro clínico de acuerdo con las políticas de destrucción habituales del centro aprobadas por el promotor para residuos médicos infecciosos, o se enviará a un centro autorizado de destrucción de residuos médicos infecciosos de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del centro.

Tras la administración, los viales usados del producto en investigación se colocarán inmediatamente en contenedores cerrados o bolsas selladas y, de acuerdo con los PNT del centro, se conservarán para su contabilización o se enviarán para su destrucción inmediata. Todas las tomas de muestras serán realizadas por personal del centro de estudio que haya recibido la formación adecuada.

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

Entorno de las instalaciones del centro clínico, condiciones controladas. La temperatura de las instalaciones de almacenamiento debe controlarse diariamente y antes de iniciar la preparación de los productos en investigación para confirmar que no se hayan producido desviaciones de temperatura durante su almacenamiento. El control de la temperatura durante los fines de semana y los días festivos nacionales puede registrarse el siguiente día hábil si no hay personal disponible. Para documentar la temperatura debe utilizarse un termómetro o un registrador calibrado. El almacenamiento en frigorífico y congelador requiere un control continuo de la temperatura (registrador). El almacenamiento a temperatura ambiente puede controlarse con un termómetro calibrado de mín./máx. Si el centro no dispone de un dispositivo para el control de la temperatura del producto en investigación, el promotor se lo proporcionará si lo solicita, junto con un manual de instrucciones.

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

Cáncer de vejiga sin invasión muscular
Hasta la fecha, se han completado en Estados Unidos (EE. UU.) 2 ensayos de fase I, 1 ensayo de fase II y 1 ensayo de fase III en sujetos con CVSIM para evaluar el nadofaragén firadenovec junto con Syn3NODA. Un total de 221 sujetos han sido expuestos a nadofaragén firadenovec en los ensayos completados.

Datos de apoyo para el mesotelioma pleural maligno
Hasta la fecha, se han completado en EE. UU. 2 ensayos de fase I en los que se ha evaluado nadofaragén firadenovec sin Syn3NODA en sujetos con mesotelioma pleural maligno. Un total de 51 sujetos han sido expuestos a nadofaragén firadenovec sin Syn3NODA en los ensayos completados.

Experiencia de comercialización
El 16 de diciembre de 2022, Ferring recibió la autorización de comercialización de la FDA para el nadofaragén firadenovec (ADSTILADRIN) para la indicación: «ADSTILADRIN es una terapia génica basada en un vector adenoviral no replicativo indicada para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vejiga sin invasión muscular (CVSIM) de alto riesgo, sin respuesta al bacilo de Calmette-Guérin (BCG) con carcinoma *in situ* (CIS) con o sin papilomas». ADSTILADRIN se empezó a comercializar en EE. UU. el 6 de septiembre de 2023. Desde el 15 de diciembre de 2023, la información recabada a partir de la experiencia posterior a su comercialización ha sido coherente con el perfil de seguridad conocido y benigno del nadofaragén firadenovec.

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): N/P

iii)	Género: <i>Homo</i>
iv)	Especie: <i>Homo sapiens</i>
v)	Subespecies: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi)	Cepa: N/P
vii)	Cultivar/Línea de reproducción: N/P
viii)	Patovar N/P
ix)	Nombre vulgar: ser humano

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

El nadofaragén firadenovec es un vector de transferencia génica de interferón alfa-2b (IFN- α 2b) basado en adenovirus recombinante tipo 5 no replicativo. Los interferones son un grupo de proteínas de señalización que se sintetizan y liberan por las células huésped en respuesta a la presencia de varios patógenos, entre ellos, las células tumorales. El interferón- α es un IFN de tipo I conocido por inhibir el crecimiento de células tumorales y estimular el sistema inmunitario. La hipótesis es que el mecanismo de acción del nadofaragén firadenovec es el resultado de la actividad directa e indirecta del IFN α 2b. El IFN α induce respuestas biológicas directas específicas de cada tipo celular, como la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis, lo que afecta a la iniciación y progresión de las células tumorales. La actividad indirecta se produce a través de la inmunorregulación, mediante la estimulación de las células inmunitarias, incluidos los linfocitos T y NK, y el aumento de la presentación de antígenos por los macrófagos y las CD, lo que aumenta una respuesta inmunitaria más firme. Así, la actividad antineoplásica del nadofaragén firadenovec se basa en los siguientes acontecimientos moleculares:

- Infección de células cancerosas por el vector viral
- Expresión y secreción de IFN- α 2b activo
- Inhibición del crecimiento celular, inducción de caspasas, posterior detención del ciclo celular y apoptosis de células cancerosas mediada por el IFN- α 2b activo

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

no procede. La administración de nadofaragén firadenovec solo tendrá lugar en el interior de centros clínicos confinados. Por tanto, no se prevé que el nadofaragén firadenovec entre en contacto directo con la flora y la fauna ni con el suelo. No será necesaria la descontaminación de plantas, animales (no humanos) ni del suelo.

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 ☒	No se sabe
Especifíquese: no procede		

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

Dada la naturaleza intravesical de la administración del producto en centros sanitarios autorizados y en condiciones controladas, el riesgo de exposición involuntaria a otros ecosistemas es insignificante.

La diseminación y el impacto del nadofaragén firadenovec en los ecosistemas son limitados, porque la diseminación requiere un contacto estrecho con el producto en investigación o el contacto con superficies u objetos contaminados. El estudio se llevará a cabo en centros sanitarios ordinarios. No se prevé que el producto en investigación ni cualquier residuo asociado a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante.

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

Los organismos no diana que podrían verse afectados son los receptores humanos no intencionados (personal sanitario y contactos cercanos del paciente).

No se espera que la transmisión provoque efectos adversos en humanos sanos, ya que el vector es incompetente para la replicación y no puede dar lugar a una infección productiva. En el caso improbable de que se produzca la transmisión a un receptor humano sano no intencionado, es probable que el perfil de seguridad en sujetos sanos sea, en el peor de los casos, similar al esperado en pacientes.

i) Orden y taxón superior (animales): Primates

ii) Familia (plantas): N/P

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *Homo sapiens*

v) Subespecies: *Homo sapiens sapiens*

vi) Cepa: N/P

vii) Cultivar/Línea de reproducción: N/P

viii) Patovar N/P

ix) Nombre vulgar: ser humano

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

El nadofaragén firadenovec es un adenovirus incompetente para la replicación derivado del Ad5 silvestre. Las modificaciones genéticas no afectan a su huésped natural ni a su tropismo tisular. No se prevé ninguna transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos. Los virus competentes para la replicación podrían generarse teóricamente por recombinación o complementación de los genes suprimidos en la fase de fabricación o en el

paciente tratado con nadofaragén firadenovec. Tal evento solo sería posible en el improbable caso de recombinación con elementos de la línea celular de empaquetamiento o en pacientes, debido a la coinfección de la misma célula con adenovirus silvestre. El adenovirus competente para la replicación (ACR) se controla en el proceso de fabricación y en el paciente, y cualquier ACR sería más susceptible de ser eliminado por el sistema inmunitario como consecuencia del gen E3 suprimido. El riesgo de que esto ocurra es extremadamente bajo y actualmente teórico.

b) De otros organismos al OMG:
no procede

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:
En el caso improbable de que se produzca la transmisión a un receptor humano sano no intencionado, es probable que el perfil de seguridad en sujetos sanos sea, en el peor de los casos, similar al esperado en pacientes.

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

no procede.

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

no procede.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Durante todo el ensayo clínico se controlará a los pacientes para detectar síntomas clínicos asociados al OMG. Esto incluirá un seguimiento médico adecuado, así como la medición del nivel del OMG en la orina recogida para su análisis.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No hay planes específicos para vigilar el entorno durante la liberación.

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

No hay planes específicos para vigilar el entorno durante la liberación.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

no procede.

5. Duración del seguimiento

Se realizarán evaluaciones de seguridad durante la participación del paciente en el

ensayo clínico, durante los dos años de periodo de tratamiento con el OMG.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la progresión de la enfermedad, los pacientes seguirán recibiendo visitas de seguimiento de la supervivencia y serán sometidos a seguimiento para detectar signos de acontecimientos adversos asociados al OMG.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies de la cabina, incluidas las superficies contaminadas, deberán limpiarse con un desinfectante autorizado una vez finalizada la preparación del producto en investigación. No existe un tiempo de espera específico tras la limpieza de la cabina antes del siguiente uso, aparte del tiempo de inactivación vírica recomendado, según exija el fabricante del desinfectante o cualquier política local.

Las superficies contaminadas deben descontaminarse con un desinfectante autorizado una vez finalizados los procedimientos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Controles medioambientales

Las zonas de trabajo deben mantenerse limpias e higiénicas. Tras el contacto con el rAd-IFN o los líquidos corporales del paciente, todo el equipo y las superficies ambientales y de trabajo se limpiarán y descontaminarán con un desinfectante aprobado. El desinfectante debe cumplir los requisitos de eficacia frente a patógenos transmitidos por la sangre y adenovirus, y estar aprobado para su uso por el Comité de Bioseguridad pertinente. El Comité de Bioseguridad o el responsable de bioseguridad deben proporcionar orientación adicional sobre el uso adecuado del desinfectante. Los desinfectantes deben utilizarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y todos los requisitos establecidos por las autoridades locales en materia de medio ambiente, salud y seguridad.

La cabina de bioseguridad y otras superficies de trabajo contaminadas deben descontaminarse con un desinfectante aprobado periódicamente, al finalizar el trabajo y especialmente después de derrames, salpicaduras u otro tipo de contaminación. Debido al lugar de administración, no se espera que el producto se disemine y, por tanto, no hay riesgo para el medio ambiente ni para el personal de los pacientes que utilicen instalaciones sanitarias ordinarias.

Transporte

Transporte todos los líquidos corporales o material inyectable en un recipiente secundario sellado (por ejemplo, una bolsa de plástico sellada) que evite fugas.

El rAd-IFN IMP se transportará a la habitación del paciente en un recipiente cerrado, hermético e irrompible.

En el marco de los estudios clínicos se investigó la eliminación de nadofaragén firadenovec. Es de esperar un nivel bajo y transitorio de nadofaragén firadenovec en la orina tras la administración vesical. Para mitigar el riesgo de que el nadofaragén firadenovec llegue al sistema de alcantarillado, se indica a los pacientes y a sus cuidadores que añadan media taza de lejía a la orina vaciada en el inodoro durante los 7 primeros días después de cada instilación y que esperen 15 minutos antes de tirar de la cadena para inactivar cualquier virus eliminado. Igualmente se le indicará

a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan medidas básicas de higiene como lavarse las manos con jabón con regularidad.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El nadofaragén firadenovec se administrará por vía intravesical (75 ml) a una concentración de $3,0 \times 10^{11}$ pv/ml. Se administrarán hasta 8 dosis de nadofaragén firadenovec intravesical trimestralmente a lo largo de los 24 meses de tratamiento. Se administrarán aproximadamente $1,8 \times 10^{14}$ partículas virales a los pacientes incluidos en el estudio clínico.

Los viales con nadofaragén firadenovec residual se tratarán como residuos tras la administración. Otros residuos generados incluyen los adaptadores de viales, jeringuillas, la aguja utilizada para la preparación y administración de nadofaragén firadenovec, apósitos, el catéter urinario o catéter ureteral de balón y otros suministros habituales necesarios para la exploración física y médica de los sujetos.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los materiales contaminados con nadofaragén firadenovec son residuos peligrosos. Los artículos desechables deben colocarse en bolsas de riesgo biológico (u otros contenedores apropiados designados) e incinerarse (el nadofaragén firadenovec es sensible al calor; se utiliza 1 hora a 56°C para inactivar el virus o autoclave a 121°C durante un mínimo de 15 minutos). Los artículos no desechables deben descontaminarse en autoclave o con un viricida adecuado (por ejemplo, lejía al 5 % durante al menos 20 minutos)

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

Derrame en espacios abiertos

Si el rAd-IFN se derrama en zonas abiertas, advierta a otras personas que se encuentren en la zona para evitar que pisen o toquen el material derramado y aumenten así su propagación. Limpie todas las zonas potencialmente contaminadas. Cubra el material derramado con toallas de papel empapadas en un viricida adecuado (por ejemplo, lejía al 5 %) y déjelo actuar entre 20 y 30 minutos. Coloque estas toallas en un contenedor de riesgo biológico para su eliminación y limpie la zona con toallas nuevas secas y deséchelas de la misma manera. Si se sabe o se sospecha que la ropa está contaminada, quítese la ropa con cuidado, doblando la zona contaminada hacia dentro. Deseche la ropa en una bolsa o colóquela directamente en un autoclave.

Derrames en cabina de seguridad biológica de clase II (BSL2)

Un derrame confinado en el interior de la cabina de seguridad biológica debe presentar poco o ningún peligro para el personal en la zona. Sin embargo, los procedimientos de descontaminación deben iniciarse de inmediato mientras el sistema de ventilación de la cabina siga funcionando para evitar el escape de contaminantes de la cabina. Rocíe o limpie las paredes, las superficies de trabajo y el equipo con un desinfectante viricida adecuado (por ejemplo, lejía al 5 %) y déjelo actuar durante al menos 20 o 30 minutos antes de retirarlo. Utilice suficiente solución para asegurarse de que las bandejas de desagüe y los recipientes de recogida situados debajo de la superficie de trabajo contengan desinfectante. Levante la rejilla de escape delantera y la bandeja y limpie todas las superficies.

Limpie la cubeta de recogida y vacíela en un recipiente. Esta solución, los guantes, el paño de limpieza y las esponjas deben desecharse en una bolsa específica y esterilizarse en autoclave.

Exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben tomarse las siguientes precauciones.

- Pinchazo con una aguja: lavar con agua y jabón y obtener atención médica.
- Salpicaduras en ojos o mucosas: Aclarar con agua o solución salina estéril al 1 % durante al menos 15 minutos y obtener atención médica.
- Inhalación: obtener atención médica.
- No se recomienda el tratamiento con viricidas.

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

Si se derrama rAd-IFN, debe inactivarse *in situ* o retirarse directamente mediante la aplicación de material absorbente antes de su eliminación posterior. La preparación previa para la gestión de un derrame es esencial. Debe estar disponible un «kit de derrames» que incluya toallas de papel, desinfectante, protección ocular y guantes de goma. Desinfectantes autorizados que pueden utilizarse en caso de derrame. El Comité de Bioseguridad o el responsable de bioseguridad deben proporcionar orientación adicional sobre el uso adecuado del desinfectante. Para obtener más información sobre el uso adecuado de desinfectantes, véase el manual de manipulación y administración de producto en investigación.

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

no procede