

**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:	<u>B/ES/25/11</u>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	17/Mar/2025
d) Título del proyecto:	Estudio abierto de fase Ib, multicéntrico, de aumento escalonado de la dosis para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y los efectos farmacodinámicos de una única dosis de PBFT02 administrada en la cisterna magna (ICM) de participantes adultos con demencia frontotemporal (DFT) y mutaciones en el gen precursor de la granulina ( <i>GRN</i> ) o en el marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9 ( <i>C9orf72</i> )
e) Período propuesto para la liberación:	Del 01 Jul 2025 hasta el 02 Oct 2030

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: Passage Bio Inc.
--

**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: Dependoparvovirus		
Especie: Virus adenoasociado / serotipo 1 (AAV1)		
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:		
<p>El OMG, PBFT02 (AAV1.CB7.CI.hPGRN.rBG), es un vector de virus adenoasociado recombinante no replicante (rAAV). El PBFT02 es un vector del serotipo AAV1 que está formado por una cápside vírica que contiene el gen precursor de la granulina (GRN) humana que codifica el precursor de la granulina (PGRN).</p> <p>El virus adenoasociado silvestre (wtAAV) es un virus con ADN monocatenario que tiene una gran estabilidad genética. El wtAAV utiliza una ADN polimerasa anfitriona para la replicación vírica que no es propensa a errores en comparación con las ARN polimerasas que utilizan los virus de ARN y, en general, los virus de ADN tienen una mayor estabilidad genética que los virus de ARN. El PBFT02 también contiene un genoma de ADN monocatenario que se espera que presente una estabilidad genética similar a la del wtAAV. Siguiendo las prácticas correctas de fabricación actuales en la producción y con la verificación de la calidad mediante análisis de pureza, concentración y composición se consigue la estabilidad genética del PBFT02.</p> <p>El ADN del wtAAV y de los vectores basados en AAV recombinantes persiste en todas las células transducidas como concatémeros episomales circulares en los tejidos humanos. No obstante, se ha diseñado el rAAV para invalidar todos los genes víricos a excepción de las regiones terminales invertidas (ITR) y la incorporación de un casete de expresión génica mediante tecnología de ADN recombinante. Debido a la ausencia de genoma vírico, el PBFT02 es incapaz de replicarse y por lo tanto es genéticamente estable por defecto, ya que no presenta ningún mecanismo interno para la variación/alteración del genoma.</p> <p>Se espera que el genoma transducido del PBFT02 permanezca en las células como episomas (<math>\geq 99,5\%</math>) y, debido a la ausencia del genoma de wtAAV, el rAAV no se replicará ni producirá partículas víricas.</p> <p>En resumen, el PBFT02 es genéticamente muy estable. El OMG no es capaz de replicar su genoma, y no se esperan alteraciones del genoma.</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: PT	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	Portugal
Número de la notificación:	B/PT/22/01

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	Estados Unidos, Brasil, Canadá
- Número de la notificación:	EE. UU. IND 026814, Brasil 01245.005906/2020-62, Canadá NSNO #20691

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

El PBFT02 es un OMG no replicativo que es manipulado y administrado en condiciones controladas por personal hospitalario con la formación pertinente siguiendo los protocolos hospitalarios vigentes, por lo que el riesgo de liberación en el medio ambiente se considera mínimo.

Existe un posible riesgo de liberación en el medio ambiente por la excreción del vector. Se llevó a cabo un estudio de excreción del vector de PBFT02 en primates no humanos (NHP) que mostró que el ADN del vector de PBFT02 fue detectable en orina y heces después de 5 días y no fue detectable ni en orina ni en heces después de 28 y 60 días. Teniendo en cuenta los niveles entre bajos e indetectables del ADN del vector que se cuantificaron en el estudio de excreción, la probabilidad de que el PBFT02 se disemine a otros seres humanos, animales o al medio ambiente es mínima. La exposición mínima al PBFT02, como la exposición ambiental, de personas que no sean los sujetos que reciben el PBFT02 como parte del estudio, no sería una cantidad suficiente para presentar un riesgo para la salud humana o la seguridad.

La replicación del PBFT02 solo podría producirse en el caso sumamente improbable de que una célula anfitriona fuera infectada por tres virus diferentes: AAV1.CB7.Cl.hPGRN.rBG recombinante, un AAV silvestre y un virus cooperador,

como el adenovirus humano o el virus del herpes simple. Esta situación solo daría lugar a la producción de más AAV silvestre y más partículas del vector de PBFT02 (que seguirían careciendo de los genes *rep* y *cap* y en consecuencia no podrían ser auto-replicativas). Por consiguiente, teniendo en cuenta el patrón de excreción vírica tras la inyección de PBFT02 y las características no replicativas y no infecciosas del vector, la liberación de PBFT02 en el medio ambiente se considera insignificante.

Un derrame accidental del producto en investigación en los centros de administración podría provocar contaminación ambiental y derivar, teóricamente, en la transferencia fortuita a seres humanos. Existe una probabilidad baja de que pueda producirse una transferencia de genes a otros seres humanos, sin embargo, dado que la cantidad sería tan pequeña y que el OMG no es capaz de replicarse (ni tan solo en presencia de un virus cooperador) el riesgo sería insignificante.

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

### 1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

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): Familia de parvoviridae

ii) Género: Dependoparvovirus

iii) Especie: Virus adenoasociado

iv) Subespecie: ...
v) Cepa: ...
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): serotipo 1 (AAV1)
vii) Nombre vulgar: Virus adenoasociado

### 3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí	<input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense): Los huéspedes específicos son primates humanos y no humanos.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

**5. a) Técnicas de detección**

El organismo parental (AAV silvestre, o wtAAC) se puede detectar mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) y reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (ddPCR) utilizando cebadores específicos del genoma vírico.
--

**5. b) Técnicas de identificación**

Véase 5a
----------

**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"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El AAV cumple la definición de agente biológico del Grupo de Riesgo 1 según la Directiva 2000/54 CE («agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre») y está clasificado con el nivel 1 de bioseguridad.	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	

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

...

## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Se espera que el tiempo de una generación de wtAAV1 después de la infección de una célula anfitriona sea muy corto, de unas horas. No obstante, el virus solo puede replicarse con la coinfección de un virus cooperador, como el adenovirus humano o el virus del herpes simple.

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

c) Modo de reproducción                      Sexual                       Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

La reproducción del organismo parental (wtAAV1) depende de la coinfección por un virus cooperador (p. ej., adenovirus o virus del herpes). La capacidad de replicación depende de las secuencias víricas de los genes *rep* y *cap*.

## 9. Capacidad de supervivencia

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

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas

ix) otras (especifíquense)

El organismo parental (wtAAV) no forma estructuras de supervivencia. En la forma latente, los AAV son capaces de formar concatémeros extracromosómicos que permanecen en forma episomal durante períodos prolongados de tiempo. El AAV puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras la desecación simple o la liofilización.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El organismo parental (wtAAV) es un virus no encapsulado, con una cápside estable. Se han realizado estudios extensos sobre vectores de AAV que muestran que la exposición al calor, a la radiación UV o a un pH extremo puede inactivar las partículas del vector recombinante. El AAV silvestre es susceptible a los desinfectantes viricidas adecuados, como lejía al 10 %, ácido peracético al >0,25 % o hipoclorito de sodio/lejía al 10 % (durante al menos 30 minutos).

10. a) Vías de diseminación

Las vías de diseminación del AAV no se comprenden del todo, pero es probable que se produzca por la inhalación de gotitas aerosolizadas, contacto con las membranas mucosas, inyección parenteral o ingestión.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Coinfección por un virus cooperador.

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 procede

### C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La modificación genética del organismo se hace para insertar el casete de expresión de hPGRN que dará lugar a la expresión de la copia funcional de la proteína PGRN a las células del sistema nervioso central (SNC). La cápside del AAV1 es responsable de dirigirse a las células del SNC y mediar la interacción inicial con las neuronas para la entrada del vector y la introducción del genoma del vector en el núcleo. Una vez dentro del núcleo, se elimina el recubrimiento del genoma, y este persiste como episoma para mediar la expresión a largo plazo del transgén de la granulina (GRN). También se hace una modificación para eliminar las secuencias codificantes de los genes rep y cap, lo que provoca la pérdida de la capacidad de replicación.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector:	
El PBFT02 se fabrica mediante la transfección de células HEK-293 con los tres plásmidos siguientes:	
- el plásmido cis del AAV que codifica el caset de expresión del transgén flanqueada entre dos ITR	
- el plásmido trans del AAV que codifica los genes rep de AAV2 y cap de AAV1	
- el plásmido del adenovirus cooperador.	
El vector en el producto en investigación consta de la cápside vírica que contiene el genoma del vector de PBFT02 de ~4,1 Kbp flanqueado por secuencias de ITR.	



v) otros, (especifíquense)

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

a) Composición del fragmento de inserción:

El genoma del vector de rAAV empaquetado está constituido por el casete de expresión del transgén de hPGRN (promotor, potenciador, intrón, secuencia codificante del precursor de granulina [*GRN*] humana optimizada con codones y una señal de poliA) y las dos repeticiones terminales invertidas (IRT) víricas.

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

ITR 5': AAV-2 silvestre (GenBank: NC\_001401)  
Promotor: pollo  
Potenciador: humano  
Intrón: conejo y pollo  
Gen GRN: humano  
Señal de poliadenilación: conejo  
ITR 3': AAV-2 silvestre (GenBank: NC\_001401)

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

ITR 5': replicación del genoma y empaquetamiento de la cápside  
Promotor: expresión del transgén  
Potenciador: expresión del transgén  
Intrón: estabilización del ARNm  
Gen *GRN*: para expresar la proteína terapéutica (GRN) en las células del paciente para tratar/prevenir la enfermedad en el receptor  
Señal de poliadenilación: para la traducción del transgén  
ITR 3': replicación del genoma y empaquetamiento de la cápside

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): El organismo receptor es el AAV. El casete de expresión se inserta en el genoma del AAV.

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí  No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		

a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

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

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

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

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

### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese
El PBFT02 no es capaz de replicarse de forma independiente, ni tan solo en presencia de un virus cooperador, ya que carece de los genes rep y cap necesarios para el rescate/empaquetamiento.
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>

<p>Especifíquese:</p> <p>El genoma del rAAV carece de las secuencias de los genes rep y cap y, por lo tanto, no es capaz de replicarse ni siquiera en presencia de un virus cooperador.</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>El PBFT02 no es capaz de replicarse de forma independiente, ni tan solo en presencia de un virus cooperador, ya que carece de los genes rep y cap necesarios para el rescate/empaquetamiento. Por lo tanto, si bien tiene la capacidad de infectar células, la ausencia de capacidad de replicación limitará enormemente su diseminación.</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>Ni el wtAAV ni el vector experimental del PBFT02 son patógenos conocidos para el ser humano o el medio ambiente.</p>

**2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente**

<p>La estabilidad genética se evalúa como parte de la estabilidad del medicamento PBFT02. Actualmente, los datos disponibles hasta 48 meses muestran que el OMG es estable en las condiciones de conservación recomendadas de <math>\leq -60</math> °C. Además, el PBFT02 no es capaz de replicarse de forma independiente, dado que su transgén empaquetado carece de los genes rep y cap necesarios para el rescate/empaquetamiento. Basándose en el hecho de que la actividad terapéutica a largo plazo del fármaco experimental no depende de la replicación del AAV recombinante y la estabilidad genética conocida del wtAAV original, se prevé que los rasgos genéticos del organismo sean estables.</p> <p>Véase también la sección A.3c</p>
--

**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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?                      <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">animales                      <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">plantas                      <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">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 II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

Ni el wtAAV ni el vector experimental del PBFT02 son patógenos conocidos para el ser humano.

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Pueden utilizarse métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (ddPCR) utilizando cebadores específicos del genoma del vector para detectar los elementos genéticos del OMG.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Pueden utilizarse métodos basados en ddPCR utilizando cebadores específicos del genoma del vector para detectar los elementos genéticos del OMG.

### F. Información sobre la liberación

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

La liberación del OMG se llevará a cabo en el contexto del ensayo clínico con número de protocolo PBFT02-001. Se trata de un estudio en fase Ib, en régimen abierto, multicéntrico, de aumento escalonado de la dosis para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y los efectos farmacodinámicos de una única dosis de PBFT02.

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"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El PBFT02 se administrará por vía ICM a participantes adultos con DFT y mutaciones en los genes <i>GRN</i> o <i>C9orf72</i> en el contexto de un ensayo clínico en hospitales.</p>	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitario Virgen del Rocío, <a href="#">Av. Manuel Siurot, S/n, 41013</a> Sevilla, España
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No procede</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): No procede</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No procede teniendo en cuenta que el material excretado, si lo hay, no es infeccioso.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No procede.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Los sujetos recibirán una única administración de una dosis de un máximo de <math>3,3 \times 10^{10}</math> copias de genoma (CG)/g de peso cerebral estimado, <math>1,1 \times 10^{11}</math> CG/g de peso cerebral estimado o <math>2,2 \times 10^{11}</math> CG/g de peso cerebral estimado.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>Se prevé que el procedimiento de administración completo durará 1-2 horas. Se prevé que la dosis preparada se administre en el plazo de 8 horas de su preparación.</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 PBFT02 se suministrará a la farmacia del centro en viales (envase primario), cada vial envasado en un paquete para cada paciente con sellos de seguridad. Personal con la formación adecuada se encargará de preparar en la farmacia del centro la dosis de cada paciente. Después de preparar la dosis final, se etiquetará debidamente la jeringa sellada (indicando material OMG) y se trasladará al quirófano en una caja de transporte adecuada a temperatura ambiente siguiendo los</p>

protocolos de transporte del centro. Se abrirá la jeringa y se administrará el OMG en un quirófano durante una operación quirúrgica que implica los protocolos médicos y de esterilización habituales. La liberación del OMG se limitará a la administración en la cisterna magna del sujeto. Todos los materiales contaminados utilizados durante la preparación y administración de la dosis se desecharán adecuadamente como residuos con riesgo biológico de acuerdo a la legislación y a los procedimientos del centro.

Todo el personal médico habrá sido informado previamente de la presencia de un OMG en todas las muestras biológicas y habrá recibido información sobre su correcta manipulación. El personal médico seguirá los procedimientos del centro sobre el uso de equipos de protección individual (EPI), incluido el uso de mascarillas y guantes.

El centro clínico utilizará equipos y materiales desechables para el proceso de administración del fármaco del estudio. En el caso de derrame, se seguirá el procedimiento para derrames del centro clínico para la limpieza y desinfección de las superficies con las que haya entrado en contacto.

Todos los residuos se desecharán como residuos con riesgo biológico de acuerdo a la legislación y a los procedimientos del centro. Las agujas se recogerán en un recipiente para objetos punzocortantes para evitar pinchazos accidentales con las agujas.

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

El ensayo clínico con PBFT02 se llevará a cabo en salas de curas con condiciones ambientales interiores.

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

Ninguno.

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

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

El transgén GRN se introducirá con la administración de una única dosis por vía ICM de PBFT02. Está diseñado para lograr una expresión estable y potencialmente permanente de la proteína PGRN activa en las células del sistema nervioso central (SNC).

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

Existe el potencial de que los genes pudieran transferirse a otras personas. Dado que la cantidad sería muy pequeña y que el OMG es incapaz de replicarse (ni tan solo en presencia de virus cooperadores), el riesgo de interacciones con otros organismos en el medio ambiente sería insignificante.

**4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?**

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

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

Dado que el vector recombinante es incapaz de replicarse, la consecuencia de una infección del OMG diseminado a los ecosistemas sería insignificante.

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

No procede

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

El PBFT02 es incapaz de replicarse ya que no contiene los genes rep y cap. Las modificaciones genéticas presentes en el PBFT02 no afectan a su tropismo natural de huésped y de los tejidos. Una vez administrado a una persona, se puede prever que el PBFT02 como su organismo parental wtAAV dé lugar a la transducción de diversos tejidos en los que puede distribuirse. Sin embargo, el PBFT02 se administra de forma intencionada directamente en el SNC en parte para limitar la extensión de la biodistribución por todo el cuerpo; al usar la vía de administración en la cisterna magna, la intención es que el PBFT02 predominantemente dé lugar a la transducción de tejidos nerviosos. No se prevé que se produzca ninguna transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos.

Por lo tanto, la transferencia de material genético está limitada al intercambio genético teórico de ADN mediante recombinación homóloga con wtAAV que podría producirse si las células humanas estuvieran infectadas simultáneamente con wtAAV y PBFT02 en presencia de un virus cooperador. En el caso del PBFT02, esta combinación tan improbable, solo podría provocar el intercambio del casete PGRN de expresión con los genes rep y cap del wtAAV. Además, no es posible que el genoma de AAV contenga los genes rep/cap y el transgén, dado que supera el límite de empaquetamiento del virión (aproximadamente 4,7 Kbp). Por lo tanto, el único mecanismo mediante el cual podría movilizarse el transgén es a través de una triple infección de la misma célula por PBFT02 (que contiene el transgén), wtAAV

(que proporciona las funciones rep y cap) y un virus cooperador. Cabe esperar que esta situación sea muy poco frecuente y solo daría lugar a la producción de más wtAAV y más partículas del vector de PBFT02 (que seguirían careciendo de los genes rep y cap y, en consecuencia, no podrían autorreplicarse).

b) De otros organismos al OMG:

Véase al punto anterior.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Como se ha descrito más arriba, mediante una triple infección, podría producirse la transferencia de genes. En un caso tan sumamente raro, probablemente la consecuencia sería que el organismo modificado tuviera la capacidad de autorreplicarse. No obstante, la limitación de la capacidad de empaquetamiento de la cápside imposibilita el empaquetamiento de los genes rep/cap y el transgén.

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 se han efectuado estudios específicos relativos a la transmisión de PBFT02 entre seres humanos o animales.

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

No se conoce ni prevé ninguna. Que se sepa, el AAV no interviene en ningún proceso biogeoquímico. No respira ni contribuye a los principales procesos de producción o descomposición. En su forma de virión, no muestra ninguna actividad metabólica.

## **H. Información sobre el seguimiento**

### **1. Métodos de seguimiento de los OMG**

El seguimiento de los efectos directos e indirectos del PBFT02 en los sujetos se logrará a través de las evaluaciones clínicas definidas en el protocolo del ensayo clínico. Los investigadores del estudio harán el seguimiento de los sujetos durante todo el tratamiento y notificarán los efectos adversos de conformidad con los requisitos estipulados en el protocolo.

Se hará un seguimiento de la excreción del vector de cada sujeto en diferentes momentos después de la administración según se describe en el protocolo del ensayo clínico.

### **2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema**

No se prevé ni se considera necesario hacer un seguimiento del medio ambiente ni de receptores accidentales.

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

No procede, no se prevé la transferencia de material genético donado del paciente a otros organismos.

### **4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)**

No procede.

### **5. Duración del seguimiento**

El seguimiento se llevará a cabo a lo largo de toda la participación del sujeto en el estudio, incluido un periodo de seguimiento de la seguridad, como se define en el protocolo del estudio.

### **6. Frecuencia del seguimiento**

El seguimiento se efectuará de acuerdo con el calendario predefinido que se detalla en el protocolo del estudio.

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

### **1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

Todos los materiales desechables que entren en contacto con el PBFT02 y líquidos biológicos de los sujetos se desecharán de acuerdo con las prácticas y políticas de cada centro para la eliminación y descontaminación de residuos biopeligrosos. En general, los materiales desechables se eliminarán en recipientes para objetos cortopunzantes o bolsas de material biopeligroso y se descontaminarán en el autoclave o mediante incineración, o ambas. Los materiales no desechables se

descontaminarán de acuerdo con las prácticas y procedimientos del centro, p. ej., mediante tratamiento con un desinfectante adecuado o en el autoclave.

Los viales usados y sin usar de PBFT02 se conservarán en el centro del estudio hasta que la persona designada haya realizado la contabilidad del fármaco del estudio. Todos los viales sin usar se guardarán en las condiciones de conservación necesarias ( $\leq -60$  °C). Los viales sin usar y los viales usados/parcialmente usados pueden desecharse como residuos con riesgo biológico en el centro siguiendo los requisitos locales solo una vez completada la contabilidad. Se darán instrucciones para el envío o la destrucción de los viales sin usar.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los residuos generados (material que haya entrado en contacto con el OMG durante la preparación y administración del PEI) y otros elementos que hayan podido entrar en contacto con el OMG se desecharán siguiendo las normativas locales y los procedimientos del centro de conformidad con las normas o leyes sobre residuos biopeligrosos.

### 3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El PBFT02 se administrará en una única inyección por vía ICM. Los residuos generados de la preparación y la inyección del PBFT02 pueden ser viales, tubos, jeringas, agujas, guantes, batas, recipientes después de la preparación de la dosis y material después de la administración.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales desechables (entre otros guantes, mascarillas, jeringas, agujas y tubos) que entren en contacto con el PBFT02 durante los procesos de preparación y administración de la dosis o la recogida de muestras biológicas se desecharán de acuerdo con las prácticas y políticas de cada centro. Por ejemplo, los materiales se eliminarán en recipientes para objetos cortopunzantes o bolsas de material biopeligroso y se descontaminarán en el autoclave o mediante incineración, o ambas. Los residuos líquidos se descontaminarán y se eliminarán como residuos con riesgo biológico siguiendo la práctica del centro.

El equipo quirúrgico no desechable se limpiará utilizando un desinfectante químico con actividad viricida demostrada (p. ej., solución de hipoclorito sódico al 10 %) y después se esterilizará en el autoclave según la práctica habitual del centro.

## 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 PBFT02 será administrado a los sujetos que cumplan los requisitos por profesionales médicos con la formación adecuada en un centro médico. Se garantizará el acceso restringido al quirófano y al sujeto participante de solo el

personal médico necesario al cargo del paciente. Todo el personal médico habrá sido informado previamente de la presencia de un OMG en todas las muestras biológicas y habrá recibido información sobre su correcta manipulación. Es muy improbable que el PBFT02 se disemine a receptores humanos de forma involuntaria ya que el OMG es incapaz de replicarse e incluso en el improbable caso de que se disemine, quedaría aislado a casos únicos en localizaciones geográficas discretas. El riesgo de una infección generalizada se considera insignificante.

Las dos situaciones posibles para la transmisión del PBFT02 sería la liberación accidental durante el transporte o la transferencia a través de la exposición accidental (por ejemplo, una lesión por punción con la aguja).

En el caso de inyección accidental de material que contenga el OMG, se deberá limpiar bien la zona con agua y jabón, y después se enjuagará con agua abundante. El incidente se gestionará según las políticas existentes del hospital para emergencias agudas. Si un profesional sanitario sufre una lesión por punción con la aguja, el incidente será notificado a prevención de riesgos laborales y a la dirección siguiendo los procedimientos existentes del centro para terapia genética y celular.

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

La descontaminación de las superficies expuestas deberá efectuarse de conformidad con los protocolos de bioseguridad local para derrames de materiales potencialmente infecciosos. En el caso de una diseminación imprevista del contenido de los viales de PBFT02 o del vector diluido y la liberación accidental en las superficies de la farmacia o del hospital, el derrame se descontaminará y se eliminará de conformidad con la práctica local del centro. Cuando sea necesario se deberá consultar en la ficha técnica de seguridad del PBFT02 cuál es el método de limpieza adecuado. Los desinfectantes eficaces contra el AAV incluyen la solución de lejía al 10 % o equivalente, que están validadas para la contención del derrame.

El PBFT02 se transfiere con viales de vidrio y se diluye en ellos dentro de recintos cerrados (p. ej., cabina de bioseguridad). Se advertirá al personal de que se debe tener cuidado y seguir los procedimientos del centro pertinentes durante la preparación y el transporte de la dosis.

En el caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos del centro. En el caso de contacto accidental del PBFT02 con la piel, los ojos o la ropa, se lavará la zona afectada con grandes cantidades de agua y el personal seguirá los procedimientos del centro para la manipulación de material biopeligroso.

## 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

La administración del PBFT02 se llevará a cabo dentro de un entorno controlado de un hospital. Los métodos de eliminación de los materiales contaminados seguirán las pautas locales y los procedimientos del centro. No se prevé que el OMG entre en

contacto con plantas, animales o tierra. Además, el PBFT02 no es capaz de transducir células de plantas.

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

Durante 5 años después de la administración, se hará un seguimiento de los sujetos que participen en el ensayo clínico de conformidad con el protocolo del estudio. Los investigadores registrarán y evaluarán los acontecimientos adversos, los cuales se notificarán a las autoridades competentes cuando sean pertinentes.

Todas las zonas e instalaciones que se utilicen para la administración del organismo notificado se limpiarán y descontaminarán utilizando desinfectantes viricidas (descritos anteriormente). El personal seguirá las pautas locales y los procedimientos del centro para la manipulación y la eliminación de los organismos modificados genéticamente.

No hay planes específicos para el medio ambiente. Se prevé un nivel muy bajo de liberación de organismos a través de la excreción vírica, y el organismo notificado no es capaz de replicarse.