

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/25/17
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	23 de mayo de 2025
d) Título del proyecto:	Ensayo en fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con tratamiento activo de una única inyección intravítrea de 4D-150 en adultos con neovascularización macular secundaria a degeneración macular asociada a la edad (4FRONT-2)
e) Período propuesto para la liberación:	Del tercer trimestre de 2025 al cuarto trimestre de 2026

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	4D Molecular Therapeutics, Inc. Persona responsable: Catherine Campbell, VP of Regulatory and Quality Email: reg@4dmt.com Número de teléfono: +1 (510) 902-2072 Dirección: 5858 Horton Street, Suite 455 Emeryville, CA 94608 EE. UU. País Estados Unidos
-------------------------------------	---

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: Dependovirus	
Especie: Virus adenoasociado/variante del serotipo 2 (AAV2) (4D-R100)	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
<p>La secuenciación del ADN del 4D-150 demostró que la integridad del genoma del vector se mantenía al final del proceso de fabricación. Un ensayo de potencia hecho con células verificó que el 4D-150 produce aflibercept funcional y micro-ácido ribonucleico (micro-ARN) dirigido al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-C) in vitro, que da lugar a la correspondiente reducción dependiente de la dosis de los transcritos y la proteína del VEGF-C en un ensayo en cultivo celular. Se ha demostrado la expresión funcional del miARN y de la proteína aflibercept in vivo en el humor acuoso, humor vítreo y tejidos retinocoroides de primates no humanos (non-human primates, NHP) inyectados con 4D-150.</p> <p>El 4D-150 no es competente para la replicación y se ha sometido a análisis de pureza para demostrar que no hay presencia detectable de AAV competentes para la replicación.</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: AT, BG, CZ, FR, DE, HU, IT, LV, LT, PL, PT, SK	

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

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos
- Número de la notificación: NCT05197270, NCT05930561

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

El taller conjunto de la EMEA y la ICH de 2007 sobre la diseminación vírica/vectorial determinó que, aunque el AAVr está ampliamente biodistribuido y se conoce su diseminación, el virus no es patógeno y se estima que los riesgos son muy bajos (EMEA/ICH Workshop 2007). Además, un informe reciente respaldado por varios países de la UE, “Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors” (EUROPA, 2019), apoya la opinión de que no existe ninguna patología conocida asociada a los AAV, y que si no hay ningún inserto peligroso presente en el vector, los peligros asociados a la persistencia a largo plazo del vector en el medio ambiente pueden considerarse muy bajos. La Comisión de Modificación Genética de los Países Bajos (COGEM), órgano científico consultivo independiente que asesora al Gobierno sobre los riesgos para la salud humana y el medio ambiente de la producción y el uso de OMG, ha publicado un informe titulado “Evaluación genérica del riesgo ambiental de los ensayos clínicos con vectores AAV” (COGEM, 2019). La COGEM considera que los riesgos medioambientales resultantes de la diseminación del vector AAV son insignificantes. La Comisión señala que, después de administrar un vector, se extenderá a diversos tejidos y órganos del cuerpo y se diseminará con el tiempo. Los vectores AAV pueden diseminarse a través de la sangre, las heces, el semen y la orina. La cantidad de vector que se disemina depende de la dosis y disminuye gradualmente con el tiempo, en parte porque el paciente desarrolla anticuerpos neutralizantes contra la cápside. En un ensayo clínico con un vector basado en AAV2/5 (6x10¹³ gv/kg de peso corporal), el vector se diseminó a través del semen, la saliva y las heces hasta la semana 52. Sin embargo, la COGEM señala que cuando se encuentra ADN del vector en fluidos o tejidos corporales, por ejemplo mediante análisis PCR, esto no significa necesariamente que el vector sea infeccioso. Los vectores AAV diseminados en el medio ambiente presentan contención biológica y no se propagarán. Por lo tanto, la COGEM considera que los riesgos medioambientales resultantes de la diseminación del vector AAV son insignificantes.

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): NA
ii) Género: Dependovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado serotipo 2
iv) Subespecie: Variante de subespecie (4D-R100)
v) Cepa: NA
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NA
vii) Nombre vulgar: AAV2

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

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): Seres humanos y primates no humanos

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

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (quantitative polymerase chain

reaction, QPCR)
Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (quantitative polymerase chain reaction, QPCR)
Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

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 de tipo salvaje no está clasificado en los grupos de riesgo 2, 3 o 4 según la Directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (Apéndice III de la Directiva). Se trata de un agente biológico del grupo de riesgo 1, definido en la UE como “aquel que tiene pocas probabilidades de causar enfermedades humanas”	

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: La replicación del AAV de tipo salvaje en un huésped infectado puede durar de 24 a 48 horas, pero la replicación requiere la coinfección con un virus auxiliar.
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

No aplicable ya que el vector no es capaz de replicarse como se ha mencionado anteriormente.	
c) Modo de reproducción:	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: El AAV de tipo salvaje sobrevive en el medio ambiente como una infección persistente en la especie vertebrada huésped o como una infección latente en el núcleo de algunas células infectadas en cultivo, donde puede permanecer inactivo indefinidamente, o ser reactivado por virus colaboradores dando lugar a la secreción de virus.	

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense): Los AAV tienen la capacidad de formar variantes extracromosómicas (concatémicos) que permanecen como episomas durante largos periodos de tiempo.	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

Debido a su dependencia de un virus auxiliar para la replicación (normalmente adenovirus), se puede considerar que el AAV presenta estacionalidad. Las regiones templadas experimentan variaciones estacionales en la aparición de infecciones adenovirales, con una mayor incidencia en otoño, invierno y principios de primavera.

Fuera del huésped, los virus con envoltura no lipídica, como los AAV, son resistentes a los desinfectantes de bajo nivel, sobreviven bien fuera del entorno del laboratorio y pueden transmitirse fácilmente a través de fómites. Las partículas de AAV son resistentes a un amplio intervalo de pH (pH 3-9) y pueden resistir al calentamiento a 56° centígrados durante 1 hora. El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización.

Se destruye con soluciones acuosas de hipoclorito sódico al 0,5 % y con productos de limpieza o desinfectantes de manos eficaces contra virus no envueltos.

10. a) Vías de diseminación

Se cree que el AAV se propaga en la naturaleza por inhalación de gotitas en aerosol, contacto con las mucosas o ingestión.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El AAV requiere la coinfección con un virus auxiliar.

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)

Los distintos serotipos de VAA son vectores estándar para estrategias de genoterapia usadas en la actualidad. Voretigene neparvovec (Luxturna), un serotipo AAV2, fue aprobado por la EMA en 2018, para el tratamiento subretiniano de la amaurosis congénita de Leber.

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

4D-150 es un producto de genoterapia basado en un virus adenoasociado (AAV), con múltiples mecanismos de acción que se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE, también conocida como DMAE húmeda) y edema macular diabético (EMD).

El 4D-150 expresa aflibercept (un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]) y un micro ARN dirigido a la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C)

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: Para la producción de 4D-150 se utilizan tres plásmidos de ADN	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Bacterias	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El plásmido 1 codifica los elementos del genoma del vector de transgenes AAV2.	
El plásmido 2 codifica los genes rep y cap de AAV2.	
El plásmido 3 codifica las funciones víricas auxiliares para la producción de vectores	
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): Transfección	

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:
 El 4D-150 comprende el siguiente “casette” transgénico

- (1) Secuencia promotora: CAG
- (2) Transgén: miR-(VEGFC): micro-ARN (miARN) dirigido contra la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C), situado en el intrón de la beta-actina de pollo con promotor CAG y coAFLB: secuencia optimizada en codones que codifica la proteína aflibercept que se une a VEGF-A, VEGF-B y PIGF
- (3) Señal de poliadenilación de SV40 poliA tardía
- (4) Repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV de 5’ y 3’

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

- (1) Promotor: (C) elemento potenciador inmediato-temprano del citomegalovirus (CMV), (A) primer exón y primer intrón del gen de la beta-actina de pollo, (G) aceptor de empalme del gen de la beta-globina de conejo.
- (2) Transgén: ADNc Homo Sapiens
- (3) PoliA tardía de SV40: virus símico sintético
- (4) ITR: AAV

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

- (1) Promotor CAG: impulsa una expresión fuerte, ubicua y duradera en mamíferos.
- (2) Transgén: expresa aflibercept y miARN
- (3) La poliA tardía de SV40 aumenta la estabilidad del ARNm maduro y mejora la eficiencia de la traducción del ARNm.
- (4) ITR: Empaquetamiento vírico

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense):

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 type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense): Humano	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): NA
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens
v) Subespecie: Homo Sapiens Sapiens
vi) Cepa: NA
vii) Cultivar/línea de reproducción: NA
viii) Patovar: NA
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 <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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)

Espectrometría de masas (EM)

Inmunoanálisis electroquimioluminiscente (EQL)

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Igual que el punto 4.a

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo del trabajo es un estudio clínico sobre la seguridad y eficacia de 4D-150 en adultos con neovascularización macular secundaria a la degeneración macular asociada a la edad

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: 4D-150 será administrado a pacientes por profesionales sanitarios s en centros hospitalarios.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): 4D-150 será administrado a pacientes por profesionales sanitarios en centros hospitalarios. El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos autorizados. Institut Catala De Retina S.L. Calle De La Pau Alcover 67. 08017. Barcelona Miranza Galicia S.L. (Miranza Instituto Gomez-Ulla). Maruxa Mallo, 3. Santiago de Compostela. 15866. A Coruña Hospital Universitario Virgen Macarena. Av. Dr. Fedriani, 3. 41009. Sevilla
b) Área del lugar (m ²): El tamaño de los centros varía. i) lugar real de la liberación (m ²): No aplica ii) área de liberación más amplia (m ²): No aplica
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Ninguna

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Se administrará una única inyección intravítrea (IVT) de 4D-150 (3×10^{10} genomas del vector [gv]) por paciente. En el estudio se liberará un total de 6×10^{12} pv.
b. Duración de la operación: Duración aproximada total de 30-45 minutos (la administración real mediante inyección intravítrea dura menos de 1 minuto)
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

El medicamento en investigación se suministrará a centros hospitalarios seleccionados garantizando que no se almacene a largo plazo. Dado que el 4D-150 se considera de nivel de bioseguridad 1 y se utiliza en un ensayo clínico, su uso estará restringido a las instalaciones hospitalarias que hayan sido auditadas para el manejo de material biológico peligroso e infeccioso, incluyendo el almacenamiento y la gestión de residuos. Todo el personal relacionado con el centro recibirá formación sobre las mejores prácticas de bioseguridad que deben aplicarse durante la descongelación, el transporte a la sala de administración, las precauciones durante la administración y la eliminación de cualquier residuo biológico. Dicha formación conlleva, entre otras cosas, el uso de ropa y guantes de protección adaptados, la presencia de un kit de derrames y la descontaminación de los residuos antes de su eliminación.

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

Sala de tratamiento clínico y condiciones interiores a temperatura ambiente para su administración a los pacientes del ensayo clínico. El producto en investigación se conservará entre 2 y 8 °C hasta su administración.

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

Ninguna

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):	NA
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	Homo Sapiens
v) Subespecies:	Homo Sapiens Sapiens
vi) Cepa:	NA
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	NA
viii) Patovar:	NA
ix) Nombre vulgar:	Humano

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

La secuencia genética que codifica el transgén se introducirá en las células retinianas diana de pacientes en los que se espera que persista de forma episómica.
--

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

Ninguna

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

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

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

El OMG podría diseminarse en entornos de aguas residuales urbanas cerca de los centros, aunque es muy poco probable que se establezca en este ecosistema debido a la falta de virus auxiliar, la falta de capacidad de replicación fuera de las células huésped y la inestabilidad ambiental.

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): NA
ii) Familia (plantas): NA
iii) Género: NA
iv) Especie: NA
v) Subespecie: NA
vi) Cepa: NA
vii) Cultivar/línea de reproducción: NA
viii) Patovar: NA
ix) Nombre vulgar: NA

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy improbable.
b) De otros organismos al OMG: Muy improbable.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy improbable. El AAV recombinante, que carece de ADN vírico, es esencialmente una nanopartícula proteica diseñada para atravesar la membrana celular, donde puede finalmente circular y transportar su carga de ADN hasta el núcleo de la célula. En ausencia de proteínas Rep, los transgenes flanqueados por ITR codificados dentro del AAVr pueden formar concatémeros circulares que persisten como episomas en el núcleo de las células transducidas. Dado que el ADN episomal recombinante no se integra en los genomas del huésped, acabará diluyéndose con el tiempo a medida que la célula se someta a rondas repetidas de replicación. Esto acabará provocando la pérdida del transgén y de la expresión transgénica, y la tasa de pérdida del transgén dependerá de la tasa de recambio de la célula transducida. Estas características hacen que el AAVr sea ideal para determinadas aplicaciones de genoterapia

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 conocida ni prevista, ya que no se sabe que el AAV de tipo salvaje participe en ningún proceso biogeoquímico.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Inmediatamente después de la administración de 4D-150 (o simulacro), se controlará la seguridad de todos los pacientes en el centro clínico u hospital.

Durante el periodo de seguimiento de 104 semanas, todos los pacientes se someterán a evaluaciones a intervalos de 4 semanas (C4S) para evaluar la seguridad y los resultados clínicos. Tras la visita de la semana 104, se invitará a los sujetos a participar en un estudio de seguimiento a largo plazo en el marco de un protocolo independiente para el seguimiento de la seguridad de la terapia génica (de conformidad con las directrices normativas vigentes).

La presencia de 4D-150 no se determinará en las muestras de los sujetos.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se considera necesaria ninguna monitorización.

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

El genoma del vector contiene secuencias únicas, que no se espera encontrar en muestras clínicas no expuestas al vector.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

104 semanas después de la administración.

6. Frecuencia del seguimiento

Cada 4 semanas.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todos los materiales desechables (incluidos, entre otros, guantes, mascarillas, jeringuillas, agujas y viales) que entren en contacto con el producto en investigación (PEI) se desecharán como materiales con peligro biológico de acuerdo con los requisitos BSL-1 y las prácticas y políticas institucionales individuales.

El promotor proporcionará instrucciones al centro para el proceso de devolución y si el artículo debe devolverse al promotor o desecharse en el propio centro. Cualquier vial caducado (o en cuarentena) no utilizado puede destruirse en el centro si este cuenta con un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) de destrucción y con la

aprobación del promotor por escrito y específica para el vial o devolverse al promotor/persona designada si no es posible la destrucción en el centro. El promotor debe aprobar el PNT de destrucción en el centro antes de proceder a destruir cualquier tratamiento del estudio.

El personal del centro clínico seguirá y documentará las instrucciones y las hojas de trabajo que documentan (contenidas en el manual de farmacia) la destrucción del producto en investigación no diluido y diluido no utilizado, junto con los residuos generados asociados.

El 4D-150 será administrado al paciente por un profesional médico en un centro clínico. El producto en sí se almacenará antes de su administración en un entorno seguro (farmacia u otra instalación segura de almacenamiento del PEI).

Por tanto, la intrusión de personas no autorizadas se considera adecuadamente controlada.

No se considera necesario ningún otro procedimiento para evitar la entrada de otros organismos, ya que el 4D-150 es una versión incompetente para la replicación del AAV2 de tipo salvaje. Dentro de un centro sanitario, se aplicarán procedimientos generales de control de plagas y limpieza, según dicten los procedimientos específicos del centro para la higiene general.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El 4D-150 es un virus de replicación deficiente, no patógeno, el residuo generado presenta un riesgo similar para la salud humana que otros residuos biológicos humanos que se eliminan con frecuencia en las instalaciones médicas.

El 4D-150 es sensible a la inactivación por una variedad de métodos físicos y químicos comúnmente disponibles.

Tras la administración de 4D-150 en un centro médico, los viales usados (o parcialmente usados) del producto, las jeringas y las agujas utilizadas para la preparación de la dosis y la administración deben destruirse de forma coherente con la práctica habitual de la institución y de acuerdo con las directrices locales relacionadas con la gestión de materiales de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos generados por la preparación e inyección del 4D-150 se limitarán a:

viales usados del producto en investigación

equipo de preparación usado en la farmacia; jeringa, agujas, viales

bolsas utilizadas para transportar material potencialmente contaminado desde y hacia la farmacia

hisopos y artículos utilizados para limpiar la zona de inyección

equipo de protección personal utilizado durante la preparación y administración de la dosis

Para cada centro que realice cada inyección IVT, la cantidad de residuos prevista es la siguiente: la extracción del producto del vial requerirá una aguja de filtro y una jeringa

3. (b) Tratamiento de residuos

Se retirará la aguja del filtro y se colocará una nueva aguja de inyección en la misma jeringa. Estos tres dispositivos médicos entrarán en contacto con el producto 4D-150. El resto de los residuos generados serán coherentes con un procedimiento típico de extracción de sangre, incluido el equipo de protección personal potencialmente contaminado, como guantes desechables, hisopos, material absorbente de laboratorio diverso y otros productos desechables rutinarios de farmacia y laboratorio. Se espera que, como máximo, se necesite una bolsa pequeña de residuos de riesgo biológico para cada administración.

Métodos y materiales para contención y limpieza.

Derrame: contener el derrame y descontaminar la zona utilizando un desinfectante como lejía al 10 % (solución de hipoclorito sódico al 0,5 % aproximadamente). A continuación, limpie la zona del derrame con agua y jabón o con una solución de etanol al 70 % aproximadamente, dependiendo de las superficies contaminadas. Elimine todos los materiales utilizados en la manipulación del producto 4D-150 como residuos de riesgo biológico, de acuerdo con los procedimientos institucionales.

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

No se han previsto procedimientos específicos para controlar el OMG en caso de propagación inesperada. El AAV de tipo salvaje consiste en un ADN monocatenario no patógeno, que requiere un virus de ADN auxiliar para su replicación. El 4D-150 se deriva del AAV de tipo salvaje, pero no codifica genes de replicación en el casete de expresión y es incapaz de replicar su genoma de forma independiente. El potencial de propagación inesperada del 4D-150 en el medio ambiente es extremadamente bajo.

La posibilidad de diseminación del vector es insignificante fuera de la farmacia, el laboratorio o el centro clínico del hospital. En caso de que el producto en investigación se derrame o se disperse de cualquier otra forma durante la preparación o administración, los procedimientos descritos en el manual de farmacia del estudio deberán realizarse de acuerdo con las prácticas estándar para la limpieza de derrames de residuos de riesgo biológico, como los que se utilizan para el tratamiento de patógenos potenciales transmitidos por la sangre.

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

Los vertidos accidentales se limpiarán de acuerdo con las prácticas locales habituales.

Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir algunas de las siguientes recomendaciones:

(1) Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

No tocar los recipientes dañados ni el material derramado a menos que se lleve ropa protectora adecuada. Como medida de precaución inmediata, aísle el área del derrame o fuga en todas las direcciones. Mantenga alejado al personal no autorizado. Utilice la protección personal recomendada en el manual de farmacia.

(2) Precauciones medioambientales

No deje que el producto entre en los desagües a menos que se cumpla con las leyes y reglamentos federales, estatales y locales.

(3) Métodos y materiales para contención y limpieza:

Derrame: contener el derrame y descontaminar la zona utilizando un desinfectante como lejía al 10 % (solución de hipoclorito sódico al 0,5 % aproximadamente). A continuación, limpie la zona del derrame con agua y jabón o con una solución de etanol al 70 % aproximadamente, dependiendo de las superficies contaminadas. Elimine todos los materiales utilizados en la manipulación del producto 4D-150 como residuos de riesgo biológico, de acuerdo con los procedimientos institucionales.

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 ya que no se prevé la exposición de plantas o animales.

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

No se esperan efectos no deseados. Los AAV se encuentran con frecuencia en seres humanos y animales, pero no son patógenos, virulentos, alergénicos ni portadores (vectores) de un patógeno. El rango de huéspedes conocido incluye humanos y primates no humanos. En condiciones naturales, el AAV de tipo salvaje se transmite a los seres humanos en presencia de un virus auxiliar. No activa virus latentes y no es capaz de colonizar otros organismos. Los AAV se encuentran con frecuencia en seres humanos y animales, pero no son patógenos, virulentos, alergénicos ni portadores (vectores) de un patógeno. El rango de huéspedes conocido incluye humanos y primates no humanos. En condiciones naturales, el AAV de tipo salvaje se transmite a los seres humanos en presencia de un virus auxiliar. No activa virus latentes y no es capaz de colonizar otros organismos.