

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/25/20
c)	Fecha del acuse de recibo de la notificación:	28 de agosto de 2025
d)	Título del proyecto: «Ensayo clínico de terapia génica con microdistrofina (GNT0004) en la Distrofia Muscular de Duchenne: estudio de fase I/II/III con una parte de determinación de la dosis seguida de una evaluación de la eficacia y la seguridad, una parte con enmascaramiento cuádruple controlada con placebo y luego una parte de seguimiento de la seguridad a largo plazo, en niños ambulantes».	
e)	Período propuesto para la liberación:	Noviembre de 2025 - Noviembre de 2031

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	GENETHON
-------------------------------------	----------

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) Family: <i>Parvoviridae</i> Genus: <i>Dependoparvovirus</i> Species: <i>Parvovirus adenoasociado</i>
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El AAV es un virus de ADN monocatenario que tiene un alto grado de estabilidad genética, como demuestra el alto grado de conservación de la secuencia de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> de múltiples serotipos de AAV. El GNT0004 es un vector de AAV recombinante en el que los genes AAV <i>rep</i> y <i>cap</i> naturales se sustituyen por el casete de expresión de la microdistrofina humana (hMD1). Así, el GNT0004 es incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus auxiliar, como el adenovirus, el virus vaccinia o el virus del herpes simple, para completar su ciclo productivo, ya que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación y el empaquetado, respectivamente. Por lo tanto, se espera que el GNT0004 tenga una alta estabilidad genética. Los genomas del vector de GNT0004 se evalúan mediante una qPCR específica antes de su liberación. Todos los lotes se secuencian para confirmar la ausencia de cambios.

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

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo, indique el código del país: FR y BE	

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: FR - Número de la notificación: FR: Ref. 21066895 – GNT-016	

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: GB - Número de la notificación: GB Gosh: GMOSC #14 – GNT-016 GB New castle: GMSC – GNT-016	

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

No se espera que la liberación del GNT0004, tal como se describe en esta solicitud, provoque un impacto medioambiental adverso por las siguientes razones:

1. **Riesgo mínimo de liberación del GNT0004 en el medio ambiente:** El GNT0004 se administrará como una única infusión intravenosa (IV) periférica a los participantes del estudio (niños varones de 6 a 10 años) con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), un trastorno neuromuscular ligado al cromosoma X y de carácter letal. El GNT0004 se administrará a los pacientes por profesionales sanitarios formados en un entorno hospitalario controlado.
2. **Falta de patogenicidad del virus parental y del OMG:** A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 80 % para algunos serotipos humanos comunes, no se han identificado efectos patógenos de los AAV. Las modificaciones que conducen a la generación del OMG, GNT0004, no han incrementado su patogenicidad.
3. **OMG incompetente para la replicación:** El GNT0004 es un vector de AAV recombinante no patógeno que carece de todos los genes virales del AAV y no puede replicarse sin las funciones auxiliares y las actividades de los virus auxiliares específicas de los AAV. La replicación del GNT0004 solo podría darse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped fuera infectada por un AAV natural y un virus auxiliar como el adenovirus humano, el virus vaccinia o el virus del herpes simple. De producirse la replicación, los únicos productos esperados serían el GNT0004 y el AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.
4. **Riesgo mínimo de transmisión por diseminación viral del GNT0004:** El GNT0004 es incompetente para la replicación y no se espera que sobreviva, se multiplique o se disperse si se desprende intacto de los pacientes a los que se ha administrado el GNT0004. Se sabe que las terapias génicas con AAV se diseminan a través de los fluidos corporales. Se ha demostrado sistemáticamente que los vectores se diseminan durante un breve periodo de tiempo, pero luego se vuelven indetectables en los fluidos corporales. Se espera que la carga viral diseminada en los fluidos corporales sea baja, en comparación con la dosis necesaria para dar lugar a una expresión génica significativa en los seres humanos. La eliminación de los genomas del vector de GNT0004 en muestras de sangre, orina, saliva y heces se evaluará antes y después de la administración del GNT0004. La frecuencia de muestras posteriores a la administración ha sido semanal hasta la semana 8, luego mensual y posteriormente cada 3 meses hasta completar 1 año. El seguimiento de la diseminación del vector tras la administración dura hasta la eliminación del vector (definida como la obtención de resultados indetectables en dos puntos de muestreo consecutivos) en cada tipo de fluido/excreción biológica para cada paciente individual que se inscribió en la Parte 1. Hasta la fecha, en ninguna de las dosis administradas en los estudios VOI-04, VOI-04-LT y 20180053TRP se ha observado ADN del vector en muestras de orina y, dado que los vectores de AAV no se replican, el promotor considera que el riesgo de transmisión a personas no tratadas es bajo, con un impacto medioambiental insignificante.
5. **Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción:** Hasta la fecha, ningún ensayo clínico con AAV ha notificado incidencias de mutagénesis por inserción. Además, según las publicaciones revisadas y los resultados obtenidos en estudios no clínicos, el riesgo de efectos adversos relacionados con la integración del vector y el aumento de la oncogenicidad se considera muy bajo.
6. **Expresión transgénica específica de tejido:** El GNT0004 utiliza el promotor sintético SpC5.12 restringido al músculo y al corazón que restringe la expresión del transgén hMD1.
7. **Riesgo mínimo asociado al transgén:** En conjunto, los resultados obtenidos hasta la fecha no indican toxicidad significativa relacionada con el vector y demuestran la viabilidad de la transferencia génica con administración de infusión intravenosa (IV) periférica. No se han insertado en el OMG genes de toxinas, posibles

oncogenes, factores de crecimiento u otros genes que pudieran ser potencialmente dañinos. En general, el riesgo para las personas (como otros pacientes no participantes, el personal del centro, etc.), los animales, los microorganismos y el medio ambiente expuestos al OMG es 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): [Parvoviridae](#)

ii) Género: [Dependoparvovirus](#)

iii) Especie: [Parvovirus adenoasociado](#)

iv) Subespecie:

v) Cepa:

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): [serotipo 8 \(AAV8\)](#)

vii) Nombre vulgar: [Virus adenoasociado](#)

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 caulinare
de plantas ☐

En simbiosis con animales ☐

Otros , (especifíquense): los huéspedes son humanos ☒
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede

5. a) Técnicas de detección

[El AAV puede detectarse mediante qPCR con cebadores específicos del genoma del virus.](#)

5. b) Técnicas de identificación

[El AAV puede detectarse mediante qPCR con cebadores específicos del genoma del virus. Asimismo, puede identificarse mediante secuenciación.](#)

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

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo, especifíquese: El AAV responde a la definición de agente biológico del grupo de riesgo 1 según la Directiva 2000/54/CE, que se define como «agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre».	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	☐	
animales	☐	
plantas	☐	
otros	☐	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El tiempo de generación de AAV naturales en un ecosistema natural será muy elevado, dependiendo del momento de la coinfección con el virus auxiliar.
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El AAV sólo se replica en presencia de un virus auxiliar.

c) Modo de reproducción	Sexual No procede	Asexual No procede.
d) Factores que afectan a la reproducción: Los AAV naturales que tienen al ser humano como huésped son virus no patogénicos y solo pueden replicarse en presencia de un virus auxiliar.		

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)	☐
Los AAV no forman estructuras de supervivencia		
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia		
Los AAV pueden persistir en el medio ambiente durante largos periodos de tiempo (se cree que del orden de varias semanas), ya que son relativamente resistentes a la deshidratación. Podrían sobrevivir durante largos periodos en el medio ambiente y seguir siendo infecciosos, se cree que durante varias semanas. El AAV, al ser un virus sin envoltura, puede tolerar una gran variedad de pH (3-9) y temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). Sin embargo, como ocurre con todos los virus, la replicación de los AAV no puede producirse fuera de una célula huésped. El tratamiento mediante autoclave seguido de incineración o inmersión en lejía con un 1 % de cloro activo final durante 20 minutos, destruye las partículas víricas.		

10. a) Vías de diseminación

Los AAV pueden transmitirse por contacto directo o indirecto con un paciente afectado a través de la diseminación del vector. Los AAV pueden transmitirse por inhalación, ingestión y, posiblemente, por transmisión sexual. Sin embargo, el AAV es un dependovirus y, por lo tanto, no puede replicarse sin la coinfección con un virus auxiliar.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del AAV natural únicamente es posible en células que han sido coinfectadas con un virus auxiliar (por ejemplo, adenovirus, virus vaccinia o virus del herpes simple).

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 | ☒ |
| ii) Eliminación de material genético | ☒ |
| iii) Sustitución de una base | ☐ |
| iv) Fusión celular | ☐ |
| v) Otro (especifíquese) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado previsto de las modificaciones genéticas en el GNT0004 era generar un AAV recombinante carente de genes virales, a excepción de las repeticiones terminales invertidas (ITR), de modo que el vector fuera incompetente para la replicación y sirviera únicamente para introducir el transgén funcional que codifica el gen hMD1 en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) que presentan la mutación del gen de la distrofina. Esta terapia génica está diseñada para administrar al paciente con DMD, cualquiera que sea su defecto genético, una proteína microdistrofina optimizada, que no es la proteína distrofina completa, pero sería capaz de retrasar significativamente o ralentizar notablemente la progresión de la enfermedad con el tiempo, como ya se ha evidenciado en modelos distróficos de DMD inyectados con microdistrofina AAV en roedores y caninos. La proteína microdistrofina es una proteína no tóxica que se espera que se metabolice de forma natural y de la misma manera que la distrofina endógena humana.

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 (especifiquense):	

b) Identidad del vector:

Para producir el principio activo GNT0004 se utilizan dos plásmidos auxiliares. El plásmido auxiliar p5e18_VD2-8 contiene los genes *rep* y *cap* del AAV y el plásmido auxiliar pXX6 contiene un casete de expresión para un gen terapéutico de interés (GOI) flanqueado por las repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV2. Ambos se utilizan en el proceso de producción del vector de rAAV mediante transfección transitoria en células HEK293T humanas.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: [Bacterias](#)

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí ☐ No ☒

Resistencia a los antibióticos ☒

Otras, (especifiquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: [Kanamicina](#)

e) Fragmentos constituyentes del vector

Se utilizan tres plásmidos para producir los vectores rAAV8-hMD1 mediante la triple transfección de células HEK293T.

- El plásmido del transgén que contiene el casete de expresión de microdistrofina humana optimizada por codones, flanqueado por las ITR del AAV2.
- El plásmido auxiliar Rep/Cap p5e18-VD2-8, que contiene las secuencias completas *rep* del AAV2 y *cap* del AAV8 del virus adenoasociado
- El plásmido auxiliar adenovírico pXX6, que contiene las secuencias del adenovirus necesarias para la producción de rAAV.

Los fragmentos del vector que permanecen en el OMG son las repeticiones invertidas terminales (ITR), el promotor Spc512, la secuencia optimizada por codones del marco abierto de lectura (ORF) de la microdistrofina humana hMD1co, la señal de poliadenilación (Poly-A) y la proteína de la cápside del AAV2.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación ☐

ii) electroporación	☐
iii) macroinyección	☐
iv) microinyección	☐
v) infección	☐
vi) otros, (especifíquense)	transfección transitoria en células HEK293T humanas

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, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:	
El fragmento de inserción contiene un promotor sintético restringido al músculo y al corazón, una secuencia con codones optimizados de la microdistrofina humana y una señal de poliadenilación. El casete está flanqueado por las repeticiones terminales invertidas del AAV2.	
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:	
Promotor restringido al músculo y al corazón: sintético Secuencia con codones optimizados de la microdistrofina humana: <i>Homo sapiens</i> Secuencia de poliadenilación: mamíferos Repeticiones terminales invertidas del AAV2: son secuencias de ADN viral en el vector.	
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG	
Promotor restringido al músculo y al corazón: su objetivo es impulsar la expresión génica. Secuencia con codones optimizados de la microdistrofina humana: transferencia génica Secuencia de poliadenilación: termina la transcripción del gen. ITR: para facilitar la replicación y el empaquetado del casete en la cápside.	
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:	
- en un plásmido libre	☐
- integrado en el cromosoma	☐
- Otros especifíquense):	En el genoma de AAV recombinante

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Sapiens</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: 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:		

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:	

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

Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐
--	-----------------------------	-------------------------------------

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 ☐

Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí ☒ No ☐ No se sabe ☐ Especifíquese: El genoma viral del GNT0004 se ha modificado significativamente en comparación con el AAV parental, eliminando todos los genes virales y sustituyéndolos por un casete de expresión. Esta modificación ha hecho que el GNT0004 sea incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de virus auxiliares, ya que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios respectivamente para la replicación y el empaquetado. Las únicas secuencias virales restantes son las ITR, que son secuencias no codificantes. Así pues, el GNT0004 no contiene genes víricos codificantes naturales. La replicación del GNT0004 solo podría darse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped fuera infectada por un AAV natural (que aporta las funciones <i>rep</i> y <i>cap</i>) y un virus auxiliar como el adenovirus, el virus vaccinia o el virus del herpes simple.
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☒ No ☐ No se sabe ☐ Especifíquese: Como la replicación del GNT0004 solo podría darse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped fuera infectada por dos virus distintos, un AAV natural y un virus auxiliar como el adenovirus humano, el virus vaccinia o el virus del herpes simple, la probabilidad de diseminación es mucho menor que la del AAV natural.
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese: No se conocen efectos patógenos del AAV natural en humanos. No se espera que la introducción del casete de expresión, que codifica el hMD1, dé lugar al desarrollo de patogenicidad. Se espera que la eliminación de los genes víricos al fabricar el vector reduzca aún más el riesgo de patogénesis. Por lo tanto, no se tiene constancia de que ni los AAV naturales ni el GNT0004 tengan efectos patógenos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus de ADN monocatenario que tiene un alto grado de estabilidad genética, como demuestra el alto grado de conservación de la secuencia de los genes *rep* y *cap* de múltiples serotipos de AAV. En base a esto, también se espera que el GNT0004 sea genéticamente estable. Se ha confirmado la integridad del genoma del vector.

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo: a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? ☐ animales ☐ plantas ☐ otros ☐		
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 El AAV no es patógeno y no ha sido clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Por consiguiente, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 conforme a la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El GNT0004 puede detectarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: El GNT0004 puede identificarse mediante qPCR y secuenciación.

F. Información sobre la liberación

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

El GNT0004 va a ser liberado para los fines de un ensayo clínico (protocolo GNT-016-MDYF) para determinar la eficacia y seguridad de una única infusión intravenosa (IV) periférica de GNT0004 en sujetos con Distrofia Muscular de Duchenne.
--

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: La liberación se llevará a cabo en un ensayo clínico en el centro citado a continuación.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Site 1: Hospital Universitari I Politecnica La Fe de Valencia Avenida de Fernando Abril Martorell 106 46026 Valencia Site 2: Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona Passeig Sant Joan de Deu, 2 08950 Esplugues de Llobregat
b) Área del lugar (m²): i) lugar real de la liberación (m²): N/A ii) área de liberación más amplia (m²): N/A
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede, ya que el GNT0004 se administrará en un entorno hospitalario controlado. Por lo tanto, no se prevé que entre en contacto con ningún biotopo reconocido ni con zonas protegidas.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede, ya que el GNT0004 se administrará en un entorno hospitalario controlado. Por lo tanto, no se prevé que entre en contacto con plantas, animales o el suelo.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El GNT0004 se administrará a los pacientes de la siguiente manera: 3,0 x 10¹³ vg/kg
b. Duración de la operación: La duración de la administración del Producto en investigación (PEI) es de unas 3 horas. La duración del estudio se define para cada sujeto como la fecha en la que se da el consentimiento informado firmado por escrito hasta transcurridos 5 o 6 años después de la infusión del PEI.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: De conformidad con las directrices de bioseguridad aplicables a los organismos modificados genéticamente de clase 1 (Manual de bioseguridad en el laboratorio de la

OMS, 2004; Anexo IV de la Directiva 2009/41/CE), los centros médicos suelen seguir las siguientes prácticas estándar de bioseguridad cuando manipulan materiales con un posible riesgo biológico: El GNT0004 es un medicamento en fase de investigación que se remite a los centros en viales de vidrio tipo I de 4 mL (envase primario) que contienen 2,5 mL de producto almacenado en forma congelada a $-80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cada vial de PEI se envasa en una caja individual sellada (envase secundario). Se envía el número necesario de viales de GNT0004 mediante un servicio de mensajería especializado desde el centro de fabricación hasta el farmacéutico o la persona designada sin enmascaramiento del centro del ensayo clínico, de acuerdo con las recomendaciones estándar para el transporte de materiales con un riesgo biológico.

El transporte *in situ* se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos locales para el transporte de material con un riesgo biológico. El producto se diluirá hasta la concentración asignada mezclando una cantidad adecuada de solución de NaCl al 0,9 % en bolsa intravenosa que contiene un 0,25 % (p/v) de albúmina de suero humano (ASH). El volumen total de inyección es de unos 200 mL. Una vez diluido, el PEI de GNT0004 se administra mediante infusión intravenosa única con bomba de infusión eléctrica.

Existe un Manual de Farmacia que se facilitará a las farmacias de los centros. Dado que se considera que el GNT0004 tiene un nivel de bioseguridad 1 y se utiliza en un ensayo clínico, su uso estará restringido a las instalaciones hospitalarias que hayan sido auditadas para la manipulación de material con un riesgo biológico e infeccioso, incluido el almacenamiento y la gestión de residuos. Todo el personal implicado en 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. El GNT0004 se utiliza y aprueba según el protocolo del estudio clínico tanto por las agencias reguladoras como por los comités de ética del país en el que se vaya a realizar el estudio. Por este motivo, la cadena de suministro del PEI y su gestión en el centro se rigen por la normativa sobre ensayos clínicos, la legislación local y las directrices pertinentes para la recepción, el almacenamiento, la manipulación, la dispensación, el recuento y la devolución del PEI.

- **Formación del personal hospitalario:** El promotor también facilitará al centro un Manual de Farmacia con instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta su recuento final y destrucción. Asimismo, describe los procesos necesarios para gestionar y documentar cualquier problema, como el transporte o el almacenamiento, las variaciones de temperatura y la notificación de reclamaciones técnicas sobre el producto. Se considera que los riesgos relacionados con la diseminación al medio ambiente del OMG o los riesgos para el personal en caso de que se produzca un fallo en la integridad de los contenedores y/o en el almacenamiento o un vertido accidental en el centro o durante el envío/almacenamiento son insignificantes.

El GNT0004 sólo será manipulado por personal formado y, en caso de que se produjera un vertido y/o una exposición accidental, el producto no es patógeno ni se reproduce, lo que limita la propagación y los riesgos para el medio ambiente o el personal.

El personal que manipule el GNT0004 llevará equipo de protección individual (EPI) (batas de laboratorio, batas quirúrgicas, guantes y gafas de seguridad) conforme a los procedimientos locales estándar para productos con un nivel 1 de bioseguridad.

Se dispondrá de un kit adecuado para derrames en las zonas donde se prepare y administre el GNT0004 de acuerdo con los procedimientos locales estándar para productos con un nivel 1 de bioseguridad.

Se seguirán los procedimientos locales estándar establecidos para la manipulación de materiales con un posible riesgo biológico, como muestras/fluidos de pacientes y residuos médicos (autoclaves, contenedores de objetos punzantes, incineradores, desinfectantes y superficies limpiables adecuadas).

Como el GNT0004 no puede replicarse, las partículas virales desprendidas no pueden multiplicarse y, por lo tanto, la propagación del OMG es intrínsecamente limitada.

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

No procede, ya que la administración del GNT0004 se producirá en un entorno hospitalario controlado.

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

El GNT0004 ha sido bien tolerado y no ha habido señales de seguridad significativas.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

El GNT0004 contiene un gen que codifica la proteína microdistrofina humana. Después de la infusión IV a pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) que tienen la mutación del gen de la distrofina, se espera que retrase significativamente o ralentice notablemente la progresión de la enfermedad con el tiempo.

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

Otras personas distintas de los sujetos humanos que reciban el medicamento no estarán expuestas a niveles de GNT0004 que puedan representar un posible riesgo. Como el GNT0004 es incompetente para la replicación, se espera que el vector se elimine rápidamente de cualquier organismo no diana sin causar efectos nocivos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no se espera que la exposición al GNT0004 afecte ningún organismo no diana, ni directa ni indirectamente. La exposición mínima, como la exposición

ambiental, a organismos distintos de los sujetos que reciben el GNT0004 como parte del estudio no sería una dosis suficiente para suponer una expresión génica significativa o posibles riesgos para la seguridad.

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: Dado que el GNT0004 es incompetente para la replicación, no puede producirse una selección posterior a la liberación.		

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 GNT0004 es incompetente para la replicación, no se espera que se propague al medio ambiente en un grado significativo y no se espera que se establezca en ningún ecosistema.

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 GNT0004 se infunde directamente en el sujeto en un entorno hospitalario. Se espera que su presencia en los fluidos corporales de los sujetos del estudio sea limitada. Asimismo, como el vector del GNT0004 no puede replicarse, se considera improbable la transmisión de partículas virales diseminadas y la transferencia de genes a organismos distintos de los

sujetos del estudio. Por lo tanto, debido a la incapacidad de replicación, la naturaleza no infecciosa del ADN diseminado y las cantidades insignificantes diseminadas, el riesgo para el medio ambiente puede considerarse insignificante.

b) De otros organismos al OMG:

La probabilidad de recombinación homóloga del GNT0004 con virus afines que pudiera dar lugar a variantes del OMG es altamente improbable. Asimismo, las regiones de homología entre el GNT0004 y el AAV natural se limitan a las ITR, ya que los genes *rep* y *cap* se eliminan del vector recombinante.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Aunque la recombinación entre el GNT0004 y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga tanto el transgén como los genes *rep* y *cap* del AAV sigue siendo una posibilidad teórica, dicha molécula, incluso si se generara en una célula, no se replicaría a menos que también estuviera presente un adenovirus o herpes virus auxiliar.

Asimismo, dicho genoma híbrido sería demasiado grande para su empaquetado en una partícula AAV.

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.)

Aparte de la diseminación viral del sujeto, no se ha notificado ningún impacto ecológico de los vectores de AAV recombinantes.

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

No se conoce ni se prevé que el GNT0004 tenga un impacto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Durante el ensayo clínico se llevará a cabo un seguimiento estrecho de la diseminación vírica, con evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No está previsto ni se considera necesario ningún seguimiento del ecosistema o de los receptores no previstos.

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

La PCR cuantitativa podría utilizarse para detectar la transferencia; sin embargo, no se ha notificado ninguna transferencia del sujeto inyectado a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede; las técnicas de seguimiento solo se utilizarán en relación con la diseminación de vectores en los fluidos corporales de los pacientes.

5. Duración del seguimiento

La diseminación vírica se evaluará en diversos fluidos corporales (sangre, orina, saliva y heces) hasta el final del periodo del ensayo.

6. Frecuencia del seguimiento

La diseminación vírica se evaluará antes de la administración del GNT0004 y en muestras tomadas varias veces a lo largo del estudio.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Descontaminación de la zona de preparación y de la sala de administración del GNT0004 tras finalizar la administración conforme a los procedimientos locales estándar con un desinfectante con eficacia documentada contra el AAV. Entre los desinfectantes eficaces se incluye la lejía con un 1 % de cloro activo final durante 20 minutos (o un agente viricida equivalente aprobado localmente).

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales de GNT0004 no utilizados se devolverán al promotor o a la persona designada al final del estudio. El promotor o la persona designada verificará el recuento final del medicamento.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Frascos de Alburnorm.
- El número de viales utilizados dependerá de los pacientes asignados a cada uno de los grupos de dosis en el centro del estudio.
- Viales descongelados no utilizados.
- Cualquier otro material consumible/instrumento desechable utilizado durante los procedimientos de manipulación, preparación de dosis y administración.
- Instrumentos no desechables como las pipetas designadas para el estudio, bandejas de plástico que se hayan utilizado durante los procedimientos de preparación y administración de la dosis y que potencialmente hayan entrado en contacto con el GNT0004.
- Toallas de papel u otros residuos sólidos como biocontenedores, contenedores de objetos punzantes, EPI y tubos de conexión de inyecciones.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos deben eliminarse de acuerdo con los procedimientos locales estándar de forma coherente con la práctica habitual de la institución para los residuos con riesgo biológico. En la instalación médica, esto implicará la contención en contenedores de objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave y/o la incineración dentro o fuera del centro. Desechar el frasco de Alburnorm de acuerdo con el procedimiento de la farmacia.

Los residuos sólidos (viales usados, viales descongelados no usados, jeringas y otros objetos que potencialmente puedan entrar en contacto con el PEI) deben eliminarse como residuos clínicos infecciosos (por ejemplo, DASRI en Francia) en contenedores específicos, etiquetados como OMG.

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 GNT0004 se preparará/administrará en un entorno hospitalario.
En caso de derrame accidental del PEI, este se debe contener utilizando papel absorbente cubierto con una solución adecuada de hipoclorito sódico.
Manipular con equipo de protección individual (llevar guantes, batas y gafas protectoras. Cuando se esté fuera de la CSB de Clase II o equivalente, llevar también una mascarilla FFP2).
Cubrir la zona del derrame y los trozos rotos del vial (si procede) con papel absorbente u otro material absorbente.
Empapar con lejía al 1 % de concentración final de cloro activo o Virkon al 1 % (volumen idéntico al volumen derramado).
Dejar en contacto durante 20 minutos.
Recoger todo el material, trabajando de fuera hacia dentro, destruir los objetos contaminados mediante autoclave seguido de incineración o inmersión en lejía con un 1 % de cloro activo final durante 20 minutos, después eliminar como residuos clínicos infecciosos.
Eliminar los restos de desinfectante de la zona del derrame limpiando bien la superficie con agua.

Si un producto biológico salpica la piel, limpiar la zona afectada con agua y jabón y, a continuación, enjuagar.

Si un producto salpica los ojos (o las mucosas), deben enjuagarse los ojos, utilizando un lavaojos salino.

Notificar un accidente laboral (contacto con un vector biológico). Programar una visita médica (seguir el procedimiento hospitalario).

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

Manipular con equipo de protección individual, es decir, llevar guantes, batas y gafas protectoras. Cuando se esté fuera de la CSB de Clase II, llevar también una mascarilla FFP2.
Empapar con lejía al 1 % de concentración final de cloro activo o Virkon® al 1 %.
Tenga en cuenta que la lejía suele ser incompatible con las CBS de acero inoxidable de Clase II; en estos casos se preferirá Virkon® al 1 %.
Dejar en contacto durante 20 minutos.
Recoger todo el material, trabajando de fuera hacia dentro, destruir los objetos contaminados mediante autoclave seguido de incineración o inmersión en lejía con un 1 % de cloro activo final durante 20 minutos, después eliminar como residuos clínicos infecciosos.

Eliminar los restos de desinfectante de la zona del derrame limpiando bien la superficie con agua.

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, ya que la administración del GNT0004 tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado, por lo que no se prevé que entre en contacto con plantas, animales o el suelo.

Asimismo, el GNT0004 no puede infectar a plantas ni microbios.

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

El personal clínico recibirá formación y respaldo y seguirá los procedimientos estándar locales para la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente y residuos con un riesgo biológico. El material que haya estado en contacto con el OMG debe eliminarse como residuo con un riesgo biológico. Asimismo, en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal se ofrecen recomendaciones de seguridad y orientación para la gestión de incidentes relacionados con el GNT0004 (se utilizarán guantes, mascarillas, batas y protección ocular cuando se tomen muestras de pacientes).