

**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: <a href="#">España</a>
b) Número de la notificación: <a href="#">(B/ES/25/31)</a>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 06Aug2025
d) Título del proyecto: <a href="#">Estudio aleatorizado en fase IIIb, controlado y con enmascaramiento parcial para evaluar el número de inyecciones, la eficacia, la seguridad y la conservación de la agudeza visual a largo plazo con surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) en un contexto del mundo real en pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMAEn)</a>
e) Período propuesto para la liberación: <a href="#">30 marzo 2026 – 06 abril 2033</a>

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: <a href="#">AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</a>
--

**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)	
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>Familia: <i>Parvoviridae</i></p> <p>Género: <i>Dependoparvovirus</i></p> <p>Especie: Virus adenoasociado (vector vírico recombinante derivado de AAV incapaz de replicarse)</p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>El OMG es un vector vírico constituido por un virus adenoasociado de serotipo 8 (AAV8) que contiene el casete de expresión del fragmento de unión al antígeno frente al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF). El vector AAV8 es un vector vírico de ADN. Los virus ADN son genéticamente estables debido a la estabilidad termodinámica intrínseca de la molécula de ADN. La frecuencia de errores durante la replicación del ADN es relativamente baja, y las células huésped disponen de mecanismos moleculares que pueden reparar los errores de replicación cometidos por las ADN polimerasas.</p> <p>El OMG se construyó mediante tecnología de ADN recombinante, lo que permitió la sustitución de todos los genes víricos por el casete de expresión del transgén. La delección de todo el ADN vírico, excepto las repeticiones terminales invertidas, hizo que el OMG fuera incapaz de replicarse y, por tanto, genéticamente estable, ya que no son posibles más modificaciones genéticas ni más rondas de replicación, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar.</p> <p>El proceso de elaboración apoya además la estabilidad genética del OMG producido mediante el uso de plásmidos de ADN caracterizados y totalmente secuenciados, liberados siguiendo los requisitos de las buenas prácticas de fabricación (BPF).</p> <p>Además, el ADN suministrado por el vector se mantiene en las células huésped sin integración del genoma como concatémeros episómicos.</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"/>
<p>En caso afirmativo, indique el código del país: Austria (AT), Bélgica (BE), Bulgaria (BG), Croacia (HR), República Checa (CZ), Francia (FR), Alemania (DE), Grecia (GR), Hungría (HU), Italia (IT), Países Bajos (NL), Portugal (PT), Eslovaquia (SK).</p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación: España (ES), Alemania (DE), Hungría (HU), Francia (FR), Italia (IT)</li> <li>- Número de la notificación: España: B/ES/23/23; Alemania: B/DE/23/PEI/P00672; Hungría: B/HU/23/02; Francia: 13859160 y 19376604; Italia: Solicitudes por centro.</li> </ul> <p>Téngase en cuenta que estas notificaciones de liberación se presentaron en el contexto de un ensayo clínico anterior sobre el mismo producto de OMG: ABBV-RGX-314-3101 / M23-409 / EU CT: 2023-503666-23-00.</p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos (USA), Canadá (CAN), Japón (JPN)</li> <li>- Número de la notificación: Estados Unidos (USA): IND y número de secuencia: 17280/SN0000 6/01/2017; Canadá (CAN): NSN-21105, 25/ene./2022; Japón (JPN): MHLW/PSEHB N.º de la notificación 0603-49 MOE/NCB N.º de la notificación 2106031 25/mayo/2023</li> </ul>	

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

<p>El OMG es un vector vírico adenoasociado de serotipo 8 portador de un casete de expresión del transgén Fab anti-VEGF insertado mediante tecnología de ADN recombinante. Este OMG está completamente desprovisto de todo el material genético vírico (excepto las repeticiones terminales invertidas) y, por lo tanto, es incapaz de replicarse. El genoma vectorial es un genoma de ADN monocatenario con repeticiones terminales invertidas (ITRs) derivadas de AAV2 que flanquean el casete de expresión Fab anti-VEGF. La expresión a partir del casete transgénico está impulsada por un promotor CB7, un híbrido entre un estimulador inmediato-temprano del CMV y el promotor de la <math>\beta</math>-actina de pollo, mientras que la transcripción a partir de este promotor se ve estimulada por la presencia del intrón de la <math>\beta</math>-actina de pollo (CI). La señal de poliadenilación del casete de expresión es la poliA de la RBG.</p> <p>Está previsto administrar el OMG en el estudio M24-528, un ensayo clínico de fase 3b; el número previsto de participantes es de 561. El OMG se administrará por vía subretiniana en dosis única. Los participantes que reciban surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) serán objeto de seguimiento durante aproximadamente 5 años en el estudio M24-528 (para los participantes aleatorizados a uno de los dos grupos de surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) y para los participantes de control). La posible liberación del OMG al medio ambiente se analizará en el suero, la orina y las lágrimas obtenidas de los participantes en el estudio de fase 2 RGX-314-2103, realizado únicamente en EE. UU. (que recibieron las mismas dosis que se están</p>
--

evaluando en el RGX-314-3101). Las muestras se analizarán para la detección y cuantificación del OMG basándose en una qPCR específica. Dada la excreción transitoria y mínima del vector ABBV-RGX-314 tras la administración subretiniana observada en el estudio de fase 1/2a RGX-314-001, la excreción del vector en seres humanos no se evalúa adicionalmente en los ensayos fundamentales en curso (RGX-314-2104 y RGX-314-3101).

Para los seres humanos que no sean los sujetos del ensayo clínico, la probabilidad de infección por este OMG es insignificante; se espera que la excreción se produzca a niveles muy bajos durante un tiempo limitado, si es que se produce. En el caso de que se produzca una excreción transitoria en los seres humanos, el OMG no puede conferir ninguna ventaja selectiva a otros microorganismos porque el OMG no contiene promotores procarióticos, antibióticos ni otros tipos de genes de resistencia, que potenciarían su crecimiento. En el improbable caso de que el OMG se transmita de un participante a otros seres humanos, la gravedad de los posibles efectos adversos es insignificante porque un casete de expresión transgénica contenido en el OMG codifica un Fab anti-VEGF humanizado, diseñado para unirse al VEGF humano e inhibirlo.

La diseminación del OMG en el medio ambiente está fuertemente restringida, ya que el OMG se vuelve incapaz de replicarse al eliminar de su genoma los genes rep y cap necesarios para la replicación y la encapsidación.

En el caso de que se detecte ABBV-RGX-314 en la orina, el posible impacto en el medio ambiente a través de la liberación de aguas residuales es mínimo. Fleischmann (2023) señala que las partículas del virus adenoasociado recombinante (rAAV) no permanecen estables ni solubles cuando entran en una instalación típica de tratamiento de aguas residuales y, por lo tanto, no representan una amenaza para el medio natural.

En conjunto, el riesgo para las personas, 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	<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): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependoparvovirus</i>
iii) Especie: <i>Dependoparvovirus adenoasociado</i>
iv) Subespecie: N/A
v) Cepa: N/A
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>AAV (ITRs)/AAV8 (cápside)</i>
vii) Nombre vulgar: <i>Virus adenoasociado (tipo natural)</i>

**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): <a href="#">Seres humanos y primates no humanos</a>	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: <a href="#">No aplicable</a>	

#### 5. a) Técnicas de detección

[Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa \(qPCR\)](#)

#### 5. b) Técnicas de identificación

[Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa \(qPCR\)](#)

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese: No se conoce que los AAV de tipo natural (wtAAV) sean virus patógenos para el ser humano. Aunque los AAV no han sido clasificados bajo la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 18 de septiembre de 2000, para la protección de los trabajadores frente a los riesgos de la exposición a agentes biológicos en su medio laboral, según esta directiva los wtAAV cumplen con la definición de agente biológico del grupo 1 (es decir, agente biológico que probablemente no causa enfermedad en el ser humano).</p>	

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. N/A		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: Tras su entrada en el núcleo de la célula huésped, el wtAAV puede seguir una de las dos vías distintas e intercambiables de su ciclo vital: la fase lítica o la latente. Para entrar en la fase lítica, una célula infectada de forma latente necesita coinfectarse por un virus auxiliar, lo que induce el rescate genómico del ADN del provirus seguido de la replicación y la encapsidación del genoma vírico. Finalmente, tras la lisis celular inducida por el virus auxiliar, se liberan los viriones recién ensamblados.		
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplicable		
c) Modo de reproducción No aplicable	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: El AAV de tipo natural necesita un virus auxiliar (adenovirus o herpesvirus) para una replicación eficaz.		

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) No aplicable |                          |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El wtAAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización.

Los wtAAV son sensibles a los desinfectantes viricidas adecuados con actividad frente a los virus sin envoltura, como Softa-Man agudo para la desinfección de las manos e Incidin PLUS, las soluciones alcalinas a pH >9, el fenol al 5 %, el calor (>80 °C durante 60 minutos), la radiación UV y el pH extremo (<2 y >12). Los desinfectantes eficaces requieren un tiempo de contacto mínimo de 20 minutos para ser eficaces.

### 10. a) Vías de diseminación

La diseminación de los virus adenoasociados de tipo natural puede producirse por inhalación de gotitas en aerosol, contacto con las mucosas, inyección parenteral o ingestión y coinfección con un virus auxiliar.

### 10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan la diseminación del AAV de tipo silvestre son la dosis, la formación de aerosoles y la proximidad de los contactos. Sin embargo, los wtAAV no pueden replicarse, a menos que ocurra una 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)

Ninguna

## C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

**2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética**

El resultado previsto es un OMG, que es un vector recombinante de virus adenoasociado de serotipo 8 (AAV8) que codifica la proteína transgénica humanizada Fab anti-VEGF. Aparte de las secuencias de repetición terminal invertida (ITR) del AAV de serotipo 2 en cada extremo del genoma vírico de ADN monocatenario, se han eliminado todas las demás secuencias víricas, incluidos los genes rep y cap del genoma del wtAAV y se han sustituido por el casete de expresión Fab anti-VEGF humanizado y los elementos de control necesarios para impulsar la expresión del transgén. El genoma vírico está encapsidado en una cápside de AAV8, lo que da lugar a un vector vírico recombinante que puede impulsar la expresión del Fab anti-VEGF en células humanas transducidas, pero que es incapaz de replicarse en células huésped en ausencia de un virus auxiliar y de AAV de tipo natural.

**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 (especifique):	

b) Identidad del vector:

Para la construcción del vector AAV8.CB7.CI.amd42.RBG mediante la transfección de células MCB 293 de riñón embrionario humano (HEK) se utilizan tres plásmidos:

- (i) el plásmido del genoma del vector Fab anti-VEGF humano,
- (ii) un plásmido trans-AAV, que contiene los genes rep del AAV2 y los genes cap del AAV8,
- (iii) un plásmido auxiliar de adenovirus, que contiene las secuencias adenovirales necesarias para la generación de AAV recombinante

---

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los vectores (plásmidos) se replican en *E. coli*

---

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

Sí  No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

En los vectores (plásmidos) se inserta el gen de resistencia a la kanamicina. Este gen confiere resistencia a la kanamicina a las células bacterianas utilizadas para la producción de plásmidos.

---

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los plásmidos aportan los componentes necesarios para fabricar el AAV8.CB7.CI.amd42.RBG. Estos plásmidos contienen el casete del transgén flanqueado por las ITR, los genes rep (para la replicación y encapsidación del casete del transgén), el gen cap (necesario para crear la cápside) y los genes auxiliares de adenovirus (E4, E2a y VA RNA).

---

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense)

Triple transfección de la línea celular HEK293 con vectores (plásmidos):

- 1) vector transgénico: un plásmido que contiene el genoma del vector clínico AAV con el transgén flanqueado por ITR,
- 2) vector de encapsidación y pseudotipado: un plásmido con genes rep y cap y
- 3) vector auxiliar: un plásmido con genes auxiliares adenovirales.

5. Si las respuestas 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) <b>No aplicable</b>	

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

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p><b>El casete de expresión comprende:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repeticiones terminales invertidas (ITR) 3' y 5' de AAV2</li> <li>• Promotor CAG (CB7): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Estimulador inmediato-temprano del citomegalovirus,</li> <li>o Promotor de la <math>\beta</math>-actina de pollo,</li> </ul> </li> <li>• Intrón de la <math>\beta</math>-actina de pollo</li> <li>• Fab anti-VEGF humanizado</li> <li>• Señal de poliadenilación</li> </ul>	
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repeticiones terminales invertidas (ITR) 3' y 5' de AAV2: virus adenoasociado, serotipo 2</li> <li>• Promotor CAG (CB7): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Estimulador inmediato-temprano del citomegalovirus: citomegalovirus,</li> <li>o Promotor de la <math>\beta</math>-actina de pollo: pollo,</li> </ul> </li> <li>• Intrón de la <math>\beta</math>-actina de pollo: pollo.</li> <li>• Fab anti-VEGF humanizado: ser humano</li> <li>• Señal de poliadenilación de la <math>\beta</math>-globina de conejo: conejo</li> </ul>	
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuencias ITR 3' y 5': secuencias de acción cis necesarias para la replicación y la encapsidación del genoma vectorial</li> <li>• Fab anti-VEGF humanizado: parte terapéutica del OMG</li> <li>• Intrón de la <math>\beta</math>-actina de pollo: Función común para aumentar la expresión del gen, que ha demostrado que mejora la acumulación del nivel estable de ARNm para la traducción</li> <li>• Estimulador/promotor: estimulan la expresión del transgén</li> <li>• Señal de poliadenilación: proporciona secuencias cis para una poliadenilación eficiente del ARNm</li> </ul>	
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p>	
- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input type="checkbox"/>
<p>- Otros (especifíquense): <b>El fragmento de inserción descrito es recombinante y sustituye completamente al genoma del organismo parental: AAV de tipo natural.</b></p>	

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
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 (especifique)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): N/A
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie: <i>sapiens</i>
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
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? N/A	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 checked="" 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: N/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"/>
Especifíquese: El OMG es incapaz de replicarse, incluso en presencia del virus auxiliar necesario, debido a la falta de los genes rep y cap necesarios para la replicación y la encapsidación.		

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El OMG es incapaz de replicarse, ya que carece de los genes rep y cap necesarios para la replicación y la encapsidación. Por lo tanto, aunque tenga la capacidad de infectar células, la falta de capacidad de replicación restringirá fuertemente la diseminación.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Por lo general, los virus ADN, como los AAV, son estables debido a las propiedades termodinámicas de la molécula de ADN. Dado que el OMG carece de genes rep y cap, es incapaz de replicarse incluso en presencia de un virus auxiliar, lo que minimiza aún más la probabilidad de variación genética como resultado de la replicación.

Además, la actividad terapéutica a largo plazo del OMG no depende de la replicación.

## 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

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

Letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III (rasgos patológicos, ecológicos y fisiológicos): los virus AAV recombinantes no son patógenos para los seres humanos y los primates no humanos, aunque pueden infectar células de seres humanos y primates no humanos, y pueden persistir dentro de las células infectadas en forma episómica. Los virus AAV recombinantes no son tóxicos, virulentos, alergénicos ni portadores (vectores) de un patógeno. No se replican ni activan otros virus latentes, y no pueden colonizar otros organismos.

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El OMG se puede detectar mediante diferentes técnicas de PCR utilizando cebadores/sondas específicas contra la región codificante del Fab anti-VEGF.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Técnicas basadas en la PCR con cebadores/sondas específicas para la región codificante del Fab anti-VEGF.

### F. Información sobre la liberación

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

Ensayo clínico M24-528: Estudio aleatorizado en fase IIIb, controlado y con enmascaramiento parcial para evaluar el número de inyecciones, la eficacia, la seguridad y la conservación de la agudeza visual a largo plazo con surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) en un contexto del mundo real en pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMAEn)

#### 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:

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

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

Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic d'Oftalmologia.  
Calle de Sabino Arana 1, 08028, Barcelona, España

Hospital Universitario de Donostia  
Paseo Doctor Begiristain, 109, 20014, San Sebastián, España

Instituto Oftalmológico Fernández-Vega

<p>Avenida Doctores Fernández Vega 34, Oviedo, España</p> <p>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Avenida de San Juan Bosco 15, 50009, Zaragoza, España</p> <p>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda Calle de Joaquín Rodrigo 2, 28222, Majadahonda, Madrid, España</p> <p>Hospital Universitario Virgen Macarena Avenida del Doctor Fedriani 3, 41009, Sevilla, España</p> <p>Hospital Universitari Vall d'Hebron Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, España</p> <p>Hospital Universitari i Politècnic La Fe Avenida de Fernando Abril Martorell 106, 46026, Valencia, España</p> <p>Hospital Universitario 12 de Octubre Avenida de Córdoba s/n, 28041, Madrid, España</p> <p>Centre d'Oftalmologia Barraquer Calle Muntaner 314, 28021, Barcelona, España</p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): <b>No aplicable.</b></p>
<p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): <b>No aplicable.</b></p>
<p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): <b>No aplicable.</b></p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <b>No aplicable.</b></p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <b>No aplicable.</b></p>

#### 4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <b>Las dosis que se administrarán se recogen en el protocolo del ensayo.</b></p>
<p>b. Duración de la operación: <b>Un cirujano especializado en retina administrará el OMG de forma subretiniana. Se trata de una cirugía de retina rutinaria que normalmente se puede realizar con seguridad como procedimiento ambulatorio en aproximadamente 30 minutos.</b></p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: <b>El OMG se administrará a los pacientes en un quirófano hospitalario o en un centro de cirugía ambulatoria. Las muestras de los participantes (humor acuoso, orina y suero) se extraerán en la clínica y las analizará un laboratorio cualificado</b></p>

(para determinar las concentraciones de proteínas transgénicas y evaluaciones analíticas sistemáticas). Durante la administración del OMG y la extracción de muestras, se aplican las prácticas sistemáticas establecidas para el manejo de materiales con posible riesgo biológico, así como equipos de protección, que incluyen batas de laboratorio y guantes. Las instrucciones para la recogida, el tratamiento y el transporte de las muestras clínicas figuran en el Manual del Laboratorio. Las prácticas convencionales para la eliminación de materiales con riesgo biológico en el entorno sanitario cubren las roturas accidentales durante las extracciones de sangre.

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

No aplicable: dado que el OMG se prepara para su administración y se administra a los sujetos en un entorno clínico, no se prevé que el OMG se libere al medioambiente.

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

No aplicable.

**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/A*

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *sapiens*

v) Subespecie: *sapiens*

vi) Cepa: *N/A*

vii) Cultivar/Línea de reproducción: *N/A*

viii) Patovar: *N/A*

ix) Nombre vulgar: *Ser humano*

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

Se prevé que la administración del gen que codifica el Fab anti-VEGF mediante una administración única del OMG podría aportar una fuente duradera de actividad Fab anti-VEGF en la retina para el tratamiento de la DMAEn.

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

No se prevén interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente.

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 es un virus incapaz de replicarse derivado del AAV2 (ITRs) y del AAV8 (cápside). Las modificaciones genéticas no afectan a su supervivencia fuera del huésped ni a su modo probable de diseminación. La falta de capacidad de replicación impide la multiplicación y, por tanto, limita seriamente su capacidad de diseminación. Se ha controlado la excreción de vectores AAV tanto en seres humanos como en animales; la excreción es transitoria y se sitúa en niveles bajos. No se prevé que el OMG pueda establecerse en ningún ecosistema conocido.

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: insignificante
b) De otros organismos al OMG: insignificante
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: insignificante

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.)

El OMG es un virus incapaz de replicarse derivado del AAV2 (ITRs) y del AAV8 (cápside). Las modificaciones genéticas no afectan a su huésped natural ni a su tropismo tisular.

No se han realizado estudios específicos sobre la transmisión del OMG entre seres humanos o animales ni sobre el efecto ecológico del vector en entornos naturales simulados.

Fleischmann (2023) señala que las partículas del virus adenoasociado recombinante (rAAV) no permanecen estables ni solubles cuando entran en una instalación típica de tratamiento de aguas residuales (WWTF) y, por lo tanto, no representan una amenaza para el medio natural. En el caso de que se detecte ABBV-RGX-314 en la orina, el posible impacto en el medio ambiente a través de la liberación de aguas residuales es mínimo.

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

Ninguna conocida ni prevista

## H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La posible liberación del OMG al medio ambiente se analizará en el suero, la orina y las lágrimas obtenidas de los participantes en el estudio RGX-314-2103, realizado únicamente en EE. UU. (que recibieron las mismas dosis que se están evaluando en RGX-314-3101). Las muestras se analizarán para la detección y cuantificación del OMG basándose en una qPCR específica. Dada la excreción transitoria y mínima del vector ABBV-RGX-314 tras la administración subretiniana observada en el estudio de fase 1/2a RGX-314-001, la excreción del vector en seres humanos no se evalúa adicionalmente en los ensayos fundamentales en curso (RGX-314-2104 y RGX-314-3101). En los estudios fundamentales, se realizará un seguimiento clínico de los participantes.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La posibilidad de que se produzcan efectos en el ecosistema se considera insignificante y no está previsto realizar un seguimiento.

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

La coinfección por el OMG y un virus auxiliar es un caso de posible intercambio de material genético entre el OMG y el virus auxiliar para generar un AAV competente para la replicación. El ensayo de AAV competente para la replicación (rcAAV) servirá para detectar cualquier virus competente para la replicación durante la fabricación del OMG. Sin embargo, no se espera que la infección por un virus

auxiliar activo sea frecuente en el ojo donde se inyectará el OMG, por lo que el riesgo de generar virus competentes para la replicación es extremadamente bajo.

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

No aplicable.

**5. Duración del seguimiento**

No aplicable.

**6. Frecuencia del seguimiento**

No aplicable.

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

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

En términos generales, la descontaminación o la gestión del lugar se realizará de acuerdo con las directrices o procedimientos locales de bioseguridad y BSL-I. En caso de derrame del MI, se deberá contener el derrame y descontaminar la zona con una solución de lejía al 10 %. La solución de lejía deberá estar en contacto con la zona durante al menos 20 minutos. La destrucción de todo el material utilizado para la manipulación del OMG se realizará siguiendo los procedimientos internos del centro clínico y dependiendo del contenido de los residuos. Los residuos se gestionarán como residuos biopeligrosos.

**2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

En términos generales, todo el equipo utilizado durante el procedimiento se eliminará de acuerdo con los procedimientos vigentes sobre riesgos biológicos o se descontaminará con agentes viricidas según dicte el plan local de gestión de residuos con riesgo biológico.

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

Viales, dispositivo de inyección (cánula subretiniana, jeringa MicroDose y tubo de inyección de líquido viscoso), residuos hospitalarios generales (guantes, batas y accesorios relacionados, etc.).

**3. (b) Tratamiento de residuos**

Tras la administración del OMG, los viales usados, así como los componentes usados del sistema de administración, se eliminarán de forma compatible con las prácticas convencionales de la institución para materiales con riesgo biológico. Además, cualquier instrumento quirúrgico desechable u otros materiales utilizados durante el procedimiento de administración o recogida de líquidos corporales se eliminarán de acuerdo con las prácticas convencionales de bioseguridad de la institución.

## **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**

En caso de derrame del medicamento en investigación (MI), se deberá contener el derrame y descontaminar la zona con una solución de lejía al 10 %. La solución de lejía deberá estar en contacto con la zona durante al menos 20 minutos. En el manual de farmacia se puede encontrar una ficha de datos de seguridad (FDS) con instrucciones de manejo más detalladas. Los centros también pueden seguir sus procedimientos institucionales para derrames de agentes infecciosos.

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

En caso de derrame del MI, se deberá contener el derrame y descontaminar la zona con una solución de lejía al 10 %. La solución de lejía deberá estar en contacto con la zona durante al menos 20 minutos. En el manual de farmacia se puede encontrar una ficha de datos de seguridad (FDS) con instrucciones de manejo más detalladas. Los centros también pueden seguir sus procedimientos institucionales para derrames de agentes infecciosos.

### **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 animales, plantas, etc.

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

Teniendo en cuenta el riesgo insignificante para la salud humana y el medio ambiente, no se consideran necesarios planes específicos.