

**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/25/48
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	3 de diciembre de 2025
d) Título del proyecto:	Primer estudio en seres humanos, de fase I/II, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de MZ-1866, una terapia génica basada en el AAV-9 administrada mediante inyección intracerebroventricular a participantes con el síndrome de Pitt-Hopkins
e) Período propuesto para la liberación:	Junio de 2026 - Junio de 2028

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Mahzi Therapeutics, Inc. (EE. UU.)
-------------------------------------	------------------------------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒ rAAV: virus adenoasociado recombinante con capacidad de replicación deficiente.
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☐
- insectos	☐

- peces ☐ - otro animal ☐ especifique el phylum y la clase	Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) MZ-1866 (el medicamento) es un vector viral del virus adenoasociado del serotipo 9 (AAV9) recombinante que contiene el transgén que codifica el factor de transcripción 4 (TCF4), desarrollado como terapia de sustitución génica para el síndrome de Pitt-Hopkins (SPTH).
b) Identidad del OMG (género y especie) Género <i>Dependovirus</i>, especie de virus adenoasociado del serotipo 9 (vector AAV recombinante con capacidad de replicación deficiente).	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El OMG se ha preparado eliminando todos los genes virales naturales nativos e incorporando un casete de expresión para TCF4. Dada la eliminación de los genes virales nativos, es incapaz de replicarse, por lo que la estabilidad genética no es directamente aplicable. Su incapacidad para replicarse se confirma mediante pruebas de AAV con capacidad de replicación realizadas como parte de la liberación de lotes. No se dispone de datos sobre la estabilidad genética.	

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:	

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:	
- 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 de América, Israel	
- Número de la notificación: IND 31651 de la FDA de EE. UU.; N.º de solicitud del Ministerio de Sanidad de IL: 202539239	

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

Tal como se explica con mayor detalle en este documento y en la solicitud global, se están aplicando medidas físicas y operativas para limitar la exposición del OMG al medio externo. MZ-1866 se manejará y administrará en un entorno clínico controlado que garantizará el uso confinado del OMG en este entorno clínico. Todas las manipulaciones tendrán lugar en entornos de grado A/clase 100, todos los procedimientos de manipulación y administración se realizarán en condiciones estrictas de bioseguridad, y todos los materiales se eliminarán como residuos biopeligrosos conforme a los PNT del hospital.

No se realizaron estudios de excreción viral en los estudios preclínicos de MZ-1866 debido al riesgo mínimo de transmisión horizontal y a la naturaleza no replicativa del vector del virus adenoasociado (AAV) del serotipo 9 (AAV9). El vector de AAV9 no contiene los elementos necesarios para la replicación o el empaquetamiento, y el genoma vectorial administrado no tiene capacidad de replicación y no es infeccioso. Además, MZ-1866 expresa un TCF4 humano sin riesgo conocido de patogenicidad o transmisibilidad. Teniendo en cuenta estas propiedades, la probabilidad de transmisión horizontal mediante excreción viral (liberación intencionada) se considera insignificante. De acuerdo con la guías reglamentarias obtenidas por Mahzi específicamente para el programa de MZ-1866 (FDA, MHRA, AEMPS), la excreción del vector se evaluará en el programa clínico según proceda para evaluar adicionalmente la posibilidad de diseminación del vector y de exposición ambiental en condiciones de uso en seres humanos.

Aunque la evaluación de la excreción viral a partir del paciente se evaluará en entornos clínicos, muchos factores asociados a MZ-1866 respaldan un riesgo insignificante del OMG fuera del cuerpo en las condiciones propuestas; estos puntos se comentan a continuación.

Para comenzar, el virus parental es un AAV y está clasificado como agente biológico del grupo 1 de riesgo en la UE, lo que significa que es improbable que cause enfermedad en los seres humanos. Un AAV natural o el vector de AAV9 recombinante utilizado en MZ-1866 no son patógenos, tóxicos, virulentos, alergénicos o portadores de ningún agente patógeno. Además, MZ-1866 es un vector de AAV9 recombinante que carece de todos los genes virales nativos y que no puede replicarse sin funciones auxiliares proporcionadas por otros virus (no tiene capacidad de replicación). Estos virus auxiliares no están presentes en el OMG ni en la terapia génica asociada, MZ-1866, que se administrará a los pacientes. Por consiguiente, la replicación de MZ-1866 no es posible en condiciones clínicas o ambientales.

Además, MZ-1866 es un vector viral de AAV9 recombinante que contiene el transgén que codifica el TCF4 humano, impulsado por un promotor sintético que comprende motivos E-box multimerizados para permitir la expresión regulada en neuronas y otros tipos celulares que expresan el TCF4. En comparación con otros promotores y potenciadores virales potentes, este promotor sintético es muy improbable que produzca una activación génica aberrante por mutagénesis insercional.

Por último, el transgén codifica el TCF4 humano, un factor de transcripción esencial para el neurodesarrollo. No se incluyen genes de toxinas, oncogenes, factores de crecimiento ni otras secuencias nocivas. Como terapia génica basada en el AAV9 administrada directamente en el SNC, MZ-1866 consigue su efecto terapéutico mediante liberación génica localizada y expresión transgénica en lugar de mediante exposición sistémica. La terapia tiene por finalidad restaurar la función del TCF4 en las neuronas, revirtiendo los déficits asociados al síndrome de Pitt-Hopkins. En conjunto, el riesgo para los seres humanos (incluidos los pacientes no participantes y el personal sanitario), los animales, los microorganismos y el medio ambiente es insignificante. En caso de exposición ambiental accidental de seres humanos no participantes en el ensayo clínico o de otros organismos en el medio ambiente, se espera que los niveles de exposición por cualquier liberación no intencionada sean mucho menores que los niveles administrados. Por consiguiente,

considerando estos factores, se espera que las implicaciones de seguridad de dicha exposición sean insignificantes.

En resumen, la evaluación del riesgo ambiental realizada conforme al documento “Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors” (Buenas prácticas para la evaluación de aspectos relacionados con los OMG en el contexto de ensayos clínicos con vectores clínicos de AAV) (versión 3, enero de 2022) determina que los riesgos globales para la salud de los seres humanos y el medio ambiente asociados a este ensayo (que incluye a 12 pacientes en total) pueden considerarse 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	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒ El serotipo 2 del AAV se aprovecha para las repeticiones terminales invertidas (ITR) que flanquean el transgén TCF4; el serotipo 9 del AAV se utiliza para la cápside.
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☐
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifiquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Animal
ii) Género: Parvoviridae
iii) Especie: Virus adenoasociado

iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: No procede
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): Virus adenoasociado del serotipo 9
vii) Nombre vulgar: AAV9

3. Distribución geográfica del organismo

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

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	☐
Suelo, en libertad	☐

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	☐
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	☐
En simbiosis con animales	☒
Otros, (especifíquense): El AAV del serotipo 9 (AAV9) es un virus natural no patógeno que puede transducir eficazmente diversas especies animales, como perros, cerdos, ratones, ratas, ovejas y monos, además de los seres humanos. En el cuerpo humano, el AAV9 se encuentra en diversos tejidos como parte de una infección natural latente. Los estudios de seroprevalencia indican que la exposición al AAV9 es común en los seres humanos y en la población adulta en general, lo cual sugiere una amplia distribución natural.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

5. a) Técnicas de detección

Los virus adenoasociados naturales se detectan generalmente en los tejidos mediante PCR específica según las secuencias generales del AAV o específica para el serotipo de análisis.
--

5. b) Técnicas de identificación

Los virus adenoasociados naturales se detectan generalmente en los tejidos mediante PCR específica según las secuencias generales del AAV o específica para el serotipo de análisis.
--

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: Lo más apropiado es designarlo como agente biológico del grupo 1 de riesgo, definido en la UE como “aquel que es improbable que cause enfermedad en los seres humanos”.	

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: En condiciones naturales, los virus adenoasociados necesitan un virus auxiliar para replicarse. Ni el OMG ni la terapia génica asociada, MZ-1866, que se administrará a los pacientes contienen dicho virus auxiliar.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El OMG permanecerá en la célula transducida y sólo la proteína producida (TCF4) tendrá efecto en las células circundantes.

c) Modo de reproducción
Sexual ☐ Asexual ☒

d) Factores que afectan a la reproducción: El AAV natural requiere un virus auxiliar para replicarse (por ejemplo, adenovirus o herpesvirus). Ni el OMG ni la terapia génica asociada, MZ-1866, que se administrará a los pacientes contienen dicho 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 (especifiquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una desecación o liofilización simple.

10. a) Vías de diseminación

El AAV natural se disemina por vía respiratoria, transmisión fecal-oral, vía conjuntival directa y transmisión sexual.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Ninguna

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)

Ninguno. El promotor no ha notificado ninguna modificación genética previa del virus AAV9 parental para su liberación en España.

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 MZ-1866 es una nueva terapia de sustitución génica diseñada para tratar el síndrome de Pitt-Hopkins (SPTH), un raro trastorno del neurodesarrollo causado por mutaciones en el gen *TCF4*. El TCF4 es un factor de transcripción crítico implicado en el neurodesarrollo que regula genes necesarios para la diferenciación neuronal, la formación sináptica y la función cerebral a largo plazo. En el SPTH, la reducción de la función del TCF4 altera estas vías, lo que conduce a un desarrollo neuronal deficiente y a una desregulación generalizada de la expresión génica. Para restaurar los niveles de TCF4, MZ-1866 administra TCF4 humano (hTCF4) mediante un vector viral AAV9 recombinante. La expresión está impulsada por un promotor regulado por secuencias E-box multimerizadas, que son sitios de unión al TCF4 natural, lo que permite una expresión autorreguladora y específica de las neuronas. La terapia se administra mediante inyección intracerebroventricular (ICV), lo que garantiza la focalización directa en el sistema nervioso central. Este enfoque permite la transducción efectiva de neuronas y la restauración de la expresión de TCF4 donde es deficiente, invirtiendo en última instancia los déficits moleculares y fenotípicos asociados al SPTH.

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

Sí ☒

No ☐

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí ☒

No ☐

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector

plásmido ☒

bacteriófago ☐

virus ☐

cósmido ☐

Elemento de transposición ☐

Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector: vector viral adenoasociado del serotipo 9 (AAV9) recombinante

Para obtener el OMG se utilizó un total de tres plásmidos (vectores):

- Plásmido GOI: proporciona el casete de expresión completo que contiene la secuencia codificante de la proteína TCF4 humana.

- pRepCap auxiliar de AAV9: se trata de un plásmido auxiliar de AAV que codifica las 4 proteínas *rep* del AAV2 natural y las 3 proteínas de la cápside VP del AAV del serotipo 9 natural.

- pHelp auxiliar de adenovirus: plásmido de adenovirus auxiliar que contiene las regiones del genoma del adenovirus necesarias para la replicación del AAV.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: No se han identificado hospedadores para ninguno de los tres plásmidos.

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: Los tres plásmidos (vectores) contienen el gen de resistencia al antibiótico kanamicina, lo que permite una amplificación selectiva de los mismos.

e) Fragmentos constituyentes del vector	
- Repeticiones terminales invertidas (ITR; derivadas de AAV2)	
- Elemento regulador E-box	
- Promotor MinP	
- TCF4 humano	
- Región 3' no traducida (UTR) que contiene la señal PolyA (derivada de la hormona de crecimiento humana)	
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

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)	No procede

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Los componentes del vector utilizados para preparar el OMG se producen mediante una triple transfección transitoria simultánea en células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) con tres plásmidos que contienen las secuencias para la generación del AAV recombinante: casete de expresión del gen recombinante entre ITR, genes de la cápside y genes auxiliares.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: - ITR: derivada del AAV2 natural. - Elemento regulador E-box: nueva secuencia de unión de consenso que contiene secuencias E-box multimerizadas, que son sitios naturales de unión al TCF4. - Promotor MinP: un promotor sintético débil que permite que el nivel de actividad transcripcional sea dirigido por los elementos reguladores E-box. - TCF4 humano: un factor de transcripción crítico implicado en el neurodesarrollo que regula genes necesarios para la diferenciación neuronal, la formación sináptica y la función cerebral a largo plazo. - 3'UTR que contiene una señal PolyA: elemento regulador que potencia la expresión del transgén derivado del gen de la hormona de crecimiento humana.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG - ITR: sirve como origen de la replicación del ADN vectorial y como señal de empaquetamiento del genoma vectorial. - Elemento regulador E-box: dirige la expresión del gen <i>hTCF4</i>, permitiendo la expresión autorreguladora. - Promotor MinP: un promotor sintético débil que permite que el nivel de actividad transcripcional sea dirigido por las secuencias E-box. - TCF4 humano: el TCF4 sirve para restaurar un factor de transcripción crítico implicado en el neurodesarrollo que regula genes necesarios para la diferenciación neuronal, la formación sináptica y la función cerebral a largo plazo. - 3'UTR que contiene una señal PolyA: secuencia para la poliadenilación eficaz del transcrito de ARNm de TCF4 que ayuda a potenciar la expresión del transgén.
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre ☐ - integrado en el cromosoma ☐ - Otros especifíquense): El inserto es recombinante y sustituye al genoma del AAV natural.
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	☒ Humanos
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifiquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	No procede
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	sapiens
v) Subespecie:	No procede
vi) Cepa:	No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción:	No procede
viii) Patovar:	No procede
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 OMG tiene una capacidad de replicación deficiente.		

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐
Especifíquese: El OMG no puede replicarse ni reproducirse en células transducidas; no se diseminará ni propagará a otras células más allá de la transducción inicial.		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese: Ni el AAV natural ni el OMG son patógenos.		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El OMG no tiene capacidad de replicación y, por tanto, la estabilidad genética no es directamente aplicable.

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: Los virus AAV recombinantes son capaces de infectar células de seres humanos y primates no humanos, pero no son patógenos, tóxicos, virulentos, alergénicos ni portadores (vectores) de un patógeno.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: La más común es la PCR con cebadores para secuencias específicas asociadas al OMG.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La más común es la PCR con cebadores para secuencias específicas asociadas al OMG.

F. Información sobre la liberación

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

El propósito de la notificación de liberación voluntaria del OMG presentado es un ensayo clínico con código de protocolo MZ1866-CL101. Se trata del primer **estudio** en seres humanos, de fase I/II, abierto, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de MZ-1866, una terapia génica basada en el AAV-9 administrada mediante inyección intracerebroventricular a participantes con el síndrome de Pitt-Hopkins.

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): En España, el OMG se administrará a los pacientes mediante inyección intracerebroventricular (ICV)
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): dentro de una sala de farmacia y cirugía de un hospital, de menos de 500 m ² . ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede
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: No se prevé ninguna interacción del OMG con la flora, la fauna, el ganado o las especies migratorias.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: En este estudio se tratará a doce pacientes en todo el mundo. Se tratará a hasta aproximadamente cinco pacientes en España con hasta 8×10^{11} genomas vectoriales por gramo de masa encefálica.
b. Duración de la operación: Los OMG se mantendrán a ≤ -60 °C hasta que se descongelen y luego se administrarán en un plazo de 6 horas.
Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Todas las manipulaciones abiertas tendrán lugar en un entorno de grado A/clase 100. Las jeringas llenas se introducen en una bolsa de transporte de muestras estéril de un solo uso que a continuación se precinta. Esta bolsa se colocará en una bolsa para transporte de muestras no estéril y se etiquetará con la etiqueta externa proporcionada en el kit de farmacia antes de su transporte desde la farmacia al quirófano.
c. El MZ-1866 preparado puede conservarse en un área segura hasta que esté listo para ser

transferido al quirófano para su administración. Los viales usados, incluidos los que se hayan descongelado, consumido o consumido parcialmente en la preparación de una dosis de MZ-1866, pueden conservarse temporalmente en un lugar seguro controlado por la farmacia a efectos de contabilización y conciliación antes de su destrucción en el centro de acuerdo con los PNT del hospital. Todos los suministros, incluidas las jeringas y los catéteres, que puedan haber entrado en contacto con MZ-1866 deben eliminarse como residuos biopeligrosos conforme a los PNT del hospital.

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

Hospital mantenido a una temperatura ambiente de 15-30 °C.

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

Aún no se ha tratado a ningún paciente.

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): No procede

iii) Género: Homo

iv) Especie: sapiens

v) Subespecie: No procede

vi) Cepa: No procede

vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede

viii) Patovar: No procede

ix) Nombre vulgar: Humano

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

El TCF4 es un factor de transcripción y se espera el restablecimiento de la actividad del TCF4

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

No se espera 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 ☒	No se sabe
----	--	------------

Especifíquese: Dado que se ha demostrado que MZ-1866 no tiene capacidad de replicación, no se prevé una presión selectiva ni un aumento de la competitividad por la liberación accidental de MZ-1866 en comparación con el AAV9 nativo natural.

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

MZ-1866 es un AAV9 sin capacidad de replicación y, por consiguiente, no cabría prever que se estableciera en ningún ecosistema u otro entorno si se produjera una liberación accidental al medio ambiente. No cabría prever que el impacto de MZ-1866 en el medio ambiente igualara (ni mucho menos superara) al del AAV9 nativo, que no es patógeno y que además requiere un virus auxiliar para su replicación y reproducción dentro de un huésped y en un entorno más amplio. Se ha demostrado que el AAV9 nativo, presente de forma natural, es bastante común y está ampliamente distribuido en la población humana adulta general.

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): No se espera ninguno
ii) Familia (plantas): No procede
iii) Género: No procede
iv) Especie: No procede
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar No procede
ix) Nombre vulgar: No procede

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: La probabilidad de intercambio genético desde el OMG (MZ-1866) hasta otros organismos del ecosistema se considera insignificante. MZ-1866 es un vector de virus adenoasociado recombinante derivado del AAV9. Los AAV son virus estrictamente eucariotas y no infectan, se

replican en, ni se integran en bacterias u otros microorganismos procariotas. Por lo tanto, la transferencia génica horizontal a bacterias u otros microorganismos es biológicamente improbable, incluso en caso de exposición ambiental. En células de mamíferos, se sabe que los vectores de AAV recombinantes persisten predominantemente como ADN episomal, con acontecimientos de integración aleatoria poco frecuentes e ineficientes. La integración específica del sitio requiere el gen viral <i>rep</i>, que se ha eliminado de MZ-1866. La ausencia de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> impide adicionalmente la replicación, la movilización o la infección productiva, incluso en presencia de AAV natural o virus auxiliares. La esterilidad de MZ-1866 se confirma como parte de la liberación del lote, y todas las manipulaciones de MZ-1866 se realizan en condiciones asépticas controladas. También se demuestra la integridad del cierre del envase, incluso como parte de estudios de estabilidad en curso. Por consiguiente, la probabilidad de que MZ-1866 entre en contacto con otros organismos, incluidos microorganismos, en el medio ambiente se considera sumamente baja.
b) De otros organismos al OMG: No se espera. MZ-1866 es un vector de AAV recombinante sin capacidad de replicación que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> virales necesarios para la replicación, el empaquetamiento, la integración específica del sitio o la movilización del genoma. Como resultado, el material genético de otros organismos no puede incorporarse al genoma del vector MZ-1866 en ausencia de escenarios de coinfección altamente improbables y complejos por el AAV natural y por virus auxiliares dentro de la misma célula eucariota. Como parte de la liberación del lote, se analiza y confirma la esterilidad del material de MZ-1866. La integridad del cierre del envase también se demuestra y se incluye como parte de los estudios de estabilidad en curso. Todas las manipulaciones de los viales de MZ-1866 realizadas en el centro clínico se realizan en condiciones asépticas controladas. Por consiguiente, la probabilidad de que un organismo se introduzca en el material de MZ-1866 y realice un intercambio genético se considera sumamente improbable.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Ninguna. El transgén de TCF4 humano codifica un factor de transcripción mamífero dependiente del contexto que es incompatible con la regulación génica microbiana. Existen variantes de TCF4 en muchas especies de orden superior, pero generalmente no se encuentran en microorganismos como las bacterias. En organismos de orden inferior y en procariotas existen diferentes sistemas y estructuras de regulación génica que utilizan diferentes factores de transcripción. La probabilidad de que la variante de TCF4 presente en MZ-1866 pueda afectar a la regulación génica en otros organismos se considera sumamente baja.

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 disponible

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

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

A lo largo del estudio se recogerán muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y orina, que se conservarán para futuros análisis.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede

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

No procede

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

En España, el tratamiento se preparará en una cabina de bioseguridad del hospital. El tratamiento del paciente, mediante una única administración ICV, se realizará en una sala individual del hospital para cada paciente.

5. Duración del seguimiento

Se recogerán muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) 4 veces a lo largo de los dos años de duración del estudio para analizar la biodistribución de MZ-1866. Se recogerán muestras de sangre y orina 7 veces a lo largo de los dos años de duración del estudio para analizar la biodistribución de MZ-1866.

Se debe tener en cuenta que estos puntos temporales de recogida de muestras no incluyen todas las muestras de LCR, sangre y orina recogidas a lo largo del estudio, solo aquellas que pueden utilizarse para evaluar la biodistribución de MZ-1866.

6. Frecuencia del seguimiento

Mahzi conservará las muestras y realizará análisis de excreción según sea necesario en función de los documentos de orientación reglamentaria.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

En el centro, la preparación del medicamento en investigación (MEI) se realiza en un ambiente controlado en una cabina de bioseguridad. Una vez finalizada la preparación del MEI, la cabina se descontamina sistemáticamente con una solución estéril de hipoclorito de sodio que contiene un mínimo del 0,5 % (5000 ppm) de cloro disponible (concentración en uso). Este desinfectante se aplica a todas las superficies de trabajo relevantes de acuerdo con los procedimientos locales de bioseguridad y limpieza.

En caso de derramamientos accidentales, el centro dispone de un kit específico para derramamientos biológicos (bioseguridad). Este kit contiene materiales y agentes adecuados diseñados específicamente para la inactivación y descontaminación de organismos modificados genéticamente (OMG) y se utiliza de acuerdo con los procedimientos locales de bioseguridad establecidos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Eliminación o esterilización de instrumentos y materiales expuestos al OMG

Todos los materiales y equipos desechables utilizados durante la preparación y la manipulación del MEI que contiene OMG (p. ej., consumibles, materiales protectores) se consideran residuos biológicos y se eliminan de acuerdo con los procedimientos locales para residuos biológicos peligrosos. Dichos residuos se separan, se recogen en contenedores designados para residuos biológicos peligrosos y se gestionan a través del sistema autorizado de eliminación de residuos biológicos del hospital. Ningún instrumento reutilizable se utiliza en contacto directo con el OMG.

Procedimientos de limpieza y desinfección después del procedimiento

Una vez finalizada la preparación del MEI, el área de trabajo y las superficies de la cabina de bioseguridad se descontaminan y desinfectan de acuerdo con los procedimientos locales de bioseguridad. La descontaminación se realiza con una solución estéril de hipoclorito de sodio que contiene un mínimo del 0,5 % (5000 ppm) de cloro disponible (concentración en uso), aplicada a todas las superficies relevantes.

En caso de derramamientos accidentales, el centro dispone de un kit específico para derramamientos biológicos que se usa para la inactivación y la descontaminación inmediatas de material con OMG de acuerdo con las directrices locales de bioseguridad establecidas.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales vacíos y OMG descongelados por encima de la cantidad necesaria. Menos de 1 ml por paciente

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales residuales potencialmente expuestos al OMG, incluidos los instrumentos desechables, los paños quirúrgicos, el equipo de protección individual (EPI), los consumibles y cualquier otro material utilizado durante la preparación o la manipulación, se tratan como residuos de riesgo biológico. Estos materiales se recogen inmediatamente después de su uso y se eliminan en contenedores designados para riesgo biológico, de acuerdo con los procedimientos locales de bioseguridad y gestión de residuos.

Los residuos relacionados con OMG se gestionan mediante el sistema de eliminación de residuos biológicos establecido del hospital, dirigido por un servicio autorizado de gestión de residuos, para garantizar su correcta contención, inactivación y eliminación final. No se utilizan materiales reutilizables que requerirían descontaminación para su reutilización.

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 dispersión inesperada (p. ej., derramamiento accidental), la zona afectada se aísla inmediatamente y se restringe el acceso al personal cualificado autorizado. Se utiliza el EPI (guantes, bata y protección ocular/facial, según proceda) adecuado. En el centro se dispone de un kit específico para derramamientos biológicos, que se utiliza para contener, inactivar y eliminar de forma segura el material con OMG, de acuerdo con los procedimientos locales de bioseguridad. Los incidentes se gestionan siguiendo el procedimiento establecido de notificación y escalamiento (p. ej., comité de bioseguridad y

departamento de prevención de riesgos laborales).

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

En caso de dispersión inesperada (p. ej., derramamiento accidental), la zona afectada se aísla inmediatamente y se restringe el acceso al personal cualificado autorizado. Se utiliza el EPI (guantes, bata y protección ocular/facial, según proceda) adecuado. En el centro se dispone de un kit específico para derramamientos biológicos, que se utiliza para contener, inactivar y eliminar de forma segura el material con OMG, de acuerdo con los procedimientos locales de bioseguridad. Los incidentes se gestionan siguiendo el procedimiento establecido de notificación y escalamiento (p. ej., comité de bioseguridad y departamento de prevención de riesgos laborales).

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede

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

En las secciones I y J previas se describen detalles adicionales relacionados con los procedimientos específicos de manipulación, administración y planes de acción relacionados con MZ-1866. Como se ha señalado anteriormente, MZ-1866 se manejará y administrará en entornos clínicos controlados que garantizan el uso confinado del OMG en este entorno clínico. Todas las manipulaciones tendrán lugar en entornos de grado A/clase 100, todos los procedimientos de manipulación y administración se realizarán en estrictas condiciones de bioseguridad, y todos los materiales se eliminarán como residuos biopeligrosos de acuerdo con los PNT del hospital.

La seguridad de los pacientes se evaluará durante el ensayo clínico de 2 años MZ1866-CL101. Se informará a las autoridades reguladoras sobre los problemas de seguridad de acuerdo con los reglamentos correspondientes. Está previsto realizar un estudio de seguimiento a largo plazo para continuar la vigilancia de los pacientes en el MZ1866-CL101 durante 5 años más. Además, un comité independiente de monitorización de datos (CIMD), compuesto por ≥ 3 miembros, revisará periódicamente los datos de seguridad agregados y los acontecimientos adversos graves (AAG) a medida que ocurran.

En el contexto de la exposición ambiental accidental de personas no participantes en el ensayo clínico o de otros organismos en el medio ambiente, se espera que los niveles de exposición por cualquier liberación accidental sean mucho menores que los niveles administrados. Por consiguiente, considerando estos factores, se espera que las implicaciones de seguridad de dicha exposición sean insignificantes. Si por alguna razón se observa un impacto ambiental con una relación causal, el promotor informará a las agencias correspondientes para su análisis.