

**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/25/50
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	17/12/2025
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I/II para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la dosis intravítrea única de SAR446597 en participantes con atrofia geográfica secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad
e) Período propuesto para la liberación:	Del 1 de julio de 2026 al 22 de julio de 2032

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Sanofi-Aventis Recherche et Développement
-------------------------------------	---

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:																	
	<table><tr><td>Viroide</td><td>☐</td></tr><tr><td>Virus ARN</td><td>☐</td></tr><tr><td>Virus ADN</td><td>☒</td></tr><tr><td>Bacteria</td><td>☐</td></tr><tr><td>Hongo</td><td>☐</td></tr><tr><td>Animal</td><td>☐</td></tr><tr><td>- mamíferos</td><td>☐</td></tr><tr><td>- insectos</td><td>☐</td></tr></table>	Viroide	☐	Virus ARN	☐	Virus ADN	☒	Bacteria	☐	Hongo	☐	Animal	☐	- mamíferos	☐	- insectos	☐
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) El OMG, SAR446597, se deriva de la especie de vector adenoasociado (VAA) de tipo salvaje del género dependovirus y de la familia parvoviridae.	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: La secuencia genética del vector vírico recombinante se verificó mediante secuenciación de nueva generación. La secuencia genética se conserva a la escala clínica de fabricación y es estable en las condiciones de almacenamiento definidas del producto SAR446597.	

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: EE. UU. y Australia	
- Número de la notificación:	

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

Se considera que el impacto ambiental del Medicamento en Investigación(MI) SAR446597 es mínimo. Se considera que es incompetente para la replicación (no infeccioso) a través de la ingeniería genética al eliminar todos los genes salvajes (p.ej., rep y cap) y por tanto es incapaz de transmitirse de humano a humano o desde

el contacto con superficies contaminadas o por derrames accidentales. El transgén terapéutico SAR446597 no se considera tóxico ni oncogénico, por lo que no supone ningún riesgo para la seguridad de los seres humanos, los animales y las plantas.

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: Virus adenoasociado (VAA)
iv) Subespecie: N/A
v) Cepa: AAV.SAN024
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
vii) Nombre vulgar: N/A

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: Si

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): seres humanos. El VAA original es un serotipo de origen natural, que no es patógeno y puede formar infecciones latentes (integración del genoma) en los seres humanos.

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

5. a) Técnicas de detección

Las técnicas de detección para el virus parental o receptor incluyen PCR o secuenciación, la cual verifica la secuencia genómica viral comparandola a la secuencia salvaje publicada, y la distingue del producto SAR446597 modificado genéticamente. La detección del serotipo de la cápside está apoyado por una prueba ELISA de la cápside y LC/MS. La PCR y ELISA se consideran pruebas de rutina.

5. b) Técnicas de identificación

Igual que la anterior, las técnicas de identificación para el virus parental o receptor incluyen PCR o secuenciación, la cual verifica la secuencia genómica viral a la secuencia salvaje publicada. La detección del serotipo de la cápside está apoyada por prueba ELISA de la cápside y LC/MS.

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:

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 virus parental es del género dependovirus que, por definición, son defectuosos en la replicación y solo se pueden reproducir en presencia de un virus cooperador en un tipo de célula permisivo capaz de respaldar la replicación vírica.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El virus no es capaz de replicarse.
c) Modo de reproducción Sexual ☐ Asexual ☒
d) Factores que afectan a la reproducción: Los dependovirus son defectuosos en la replicación y solo pueden reproducirse en presencia de un virus cooperador en un tipo de célula permisivo capaz de respaldar la replicación vírica

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
i) endosporas ☐
ii) quistes ☐
iii) esclerocios ☐
iv) esporas asexuales(hongos) ☐
v) esporas sexuales (hongos) ☐
vi) huevos ☐
vii) pupas ☐
viii) larvas ☐
ix) otras (especifíquense)
El VAA original puede sobrevivir como virus latente en un huésped humano. No existe patogenicidad conocida asociada a los virus del VAA.
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia
El VAA parental puede sobrevivir como virus latente en un huésped humano. Dado que el virus tiene una replicación defectuosa, no es lítico ni patógeno, no causa ningún problema de salud al hospedador humano. Se requiere un virus cooperador adecuado para la replicación del VAA latente.

10. a) Vías de diseminación

Los AAV pueden transmitirse por ingestión, por inhalación de aerosoles o gotitas, o por contacto con las membranas mucosas.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la propagación de los WT AAV son, en general, la dosis

de exposición, la formación de aerosoles y el contacto cercano.
Los WT AAV no son capaces de replicarse a menos que se produzca una coinfección con un virus cooperador

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

No procede

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	☒
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

La sustitución de las secuencias de VAA de tipo salvaje por secuencias terapéuticas tiene como objetivo la transferencia génica y la expresión persistente en las células del paciente para la corrección de la enfermedad.. Específicamente, la transferencia génica de los scFab dirigidos a los factores aC1s y Bb para el tratamiento de la atrofia geográfica, secundaria a la degeneración macular seca relacionada con la edad. La sustitución completa del genoma del virus original proporciona aún más capacidades de replicación del vector recombinante y mitiga el riesgo de reversión al genotipo de tipo salvaje.

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

Sí ☒	No ☐
En la línea celular de fabricación se introduce de forma estable un plásmido que contiene las secuencias terapéuticas SAR446597, así como los genes para la generación de la cápside viral y el empaquetamiento del ADN (por ejemplo, rep y cap). Se induce a las células a producir el vector viral SAR446597 durante la fabricación utilizando un virus cooperador adecuado.	
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:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
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:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	☐
ii) electroporación	☐
iii) macroinyección	☐
iv) microinyección	☐
v) infección	☐
vi) otros, (especifíquense)	

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, (especifiquense)	

se modifica genéticamente un plásmido que contiene la secuencia terapéutica SAR446597 y los genes salvajes de soporte (p.ej., rep y cap). El plásmido se integra de forma estable en la línea celular de fabricación. El VAA SAR446597 se produce tras la infección de la línea celular productora con un virus cooperador. El vector viral SAR446597 de fabricación, derivado a partir de la línea celular modificada, está libre de todos los genes salvajes y sólo contiene la secuencia terapéutica.

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: SAR446597 incorpora un casete de expresión flanqueado por las RTI del VAA. El casete de expresión terapéutica incluye un potenciador, un promotor, un ADNc que codifica un AcSc anti-aC1s y un AcSc anti-Bb y una señal de poliadenilación
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: - RTI: derivado de AAV - Promotor: virus - pollo - Potenciador: virus - Señal de poliadenilación: bovina - Anti-aC1s humanos - Anti-Bb: humano

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

- RTI: permitir la replicación y el envasado del casete del transgén en la cápside del VAA como parte del proceso de fabricación. Además, para la eficacia clínica, las RTI son necesarias para la síntesis de la segunda cadena y la formación de episomas en las células transducidas de los pacientes
- Promotor/potenciador: para impulsar la expresión génica específica para ambas secuencias terapéuticas
- Transgén terapéutico: expresión de anti-aC1s y proteína Bb scFab en el ojo
- Señal de poliadenilación: secuencia para finalizar la transcripción

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

- en un plásmido libre ☐
- integrado en el cromosoma ☐
- Otros especifíquense): Concatamadores episómicos para la persistencia en células no diferenciadoras.

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 (especifiquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	NA
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	<i>Homo sapiens</i>
v) Subespecie:	NA
vi) Cepa:	NA
vii) Cultivar/línea de reproducción:	NA
viii) Patovar:	NA
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 La eliminación de todo el genoma del VAA de tipo salvaje y su sustitución por el casete del gen terapéutico cambia el fenotipo. Aunque el virus parental o receptor (VAA, <i>dependovirus</i>) es defectuoso en cuanto a replicación, el producto OMG SAR446597 se vuelve aún más defectuoso en la replicación por la eliminación de todos los genes de tipo salvaje, lo que también elimina cualquier posibilidad de infección latente en el paciente huésped. Por lo tanto, la incapacidad para producir una infección latente reduce aún más la supervivencia prolongada del vector OMG.
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 producto del vector SAR446597 se diferencia del parental en que está completamente desprovisto de genes salvajes (es decir, rep y cap). Por tanto, es incapaz de replicarse, incluso en presencia de un virus cooperador idóneo, y también es incapaz de apoyar la capacidad de integrarse en el genoma celular del hospedador. .
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☒ No ☐ No se sabe ☐ Especifíquese: Como se explica antes, debido a la eliminación de todos los genes de tipo salvaje, el OMG de SAR446597 no solo tiene una replicación defectuosa adicional, sino que también es incapaz de respaldar producir una infección latente (integración al genoma). Estas modificaciones al OMG lo hacen incapaz de diseminarse.
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese: El OMG SAR446597 no es diferente al virus receptor o parental, y no es patogénico para los seres humanos u otros organismos del medio ambiente.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La estabilidad genética del producto OMG SAR446597 se detalla en la Sección A, 3 (c) y la estabilidad del OMG en condiciones de almacenamiento ideal (congeladores ultrabajos) puede ser de muchos años, mientras que la estabilidad a temperatura ambiente puede ser de solo unos pocos meses. Se desconoce la estabilidad genética del OMG en el paciente, pero se pretende que sea persistente y dure años, especialmente cuando se transducen en células inactivas o que no se replican.

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		
N/A		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Las técnicas de detección del producto OMG SAR446597 incluyen PCR (secuencia específica del gen) y ELISA de la cápside para la confirmación de la cápside. La NGS se puede utilizar si es necesario.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Las técnicas de identificación para OMG SAR446597 incluyen PCR o NGS, así como técnicas de LC/MS.

F. Información sobre la liberación

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

El OMG SAR446597 se utilizará en un ensayo clínico para tratar a participantes con atrofia geográfica secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí ☒	No ☐
En caso afirmativo, especifíquese: El OMG SAR446597 se administrarán en un entorno clínico controlado, con todas las medidas de control necesarias implementadas para evitar la liberación al medio ambiente o al personal no destinado al tratamiento de la enfermedad. El producto SAR446597 se administrará mediante inyección intravítrea a los pacientes incluidos en el ensayo clínico.	

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

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

Se administrará SAR446597 OMG a pacientes de los siguientes centros del territorio español (ES) para los controles de un entorno clínico/hospitalario, con el fin de proteger a los trabajadores sanitarios y al medio ambiente:

NOMBRE DEL CENTRO	Site Address
UNIVERSIDAD CLÍNICA DE NAVARRA	Avenida Pio XII, 36 31008 Pamplona)
INSTITUT CATALÁ DE LA RETINA (ICR)	Pg. de la Bonanova, 22, Sarrià- Sant Gervasi, 08022 Barcelona
CENTRO DE OFTALMOLOGÍA BARRAQUER S.A.	C/ de Muntaner, 314 08021 Barcelona
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET	Paseo Isabel La Católica, 1-3 50009 Zaragoza
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO	Avenida Manuel Siurot, s/n Centro de Diagnóstico y tratamiento, 3ª planta. Servicio de oftalmología 41013 Sevilla
HOSPITAL DE DONOSTIA	Paseo Doctor Beguiristain, 117 20014 Donostia
HOSPITAL GENERAL DE CATALUNYA	C. Pedro i Pons, 1 08195 Sant Cugat del Vallès - Barcelona
CENTRO MÉDICO TEKNON - INSTITUT DE LA MACULA I LA RETINA	C / Vilana, 12 08022 Barcelona
HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA	Villarroel, 170 08036 Barcelona

HOSPITAL LA ARRUZAF	Avenida de la Arruzafa 9, 14012 Córdoba
b) Área del lugar (m ²):	
i) lugar real de la liberación (m ²): NP	
ii) área de liberación más amplia (m ²): NP	
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede, ya que el OMG se administrará en un entorno hospitalario controlado.	
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede, ya que el OMG se administrará en un entorno clínico/hospitalario controlado.	

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Se administrará a los pacientes una dosis única (una vez) intraocular del OMG SAR446597 para el tratamiento de la atrofia geográfica secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad.
b. Duración de la operación: El OMG SAR446597 se administrará en forma de inyección intravítrea en el plazo de 4 horas desde la extracción de los kits del MI del congelador hasta el final de la administración a temperatura ambiente.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El OMG SAR446597 solo se inyectará a los pacientes tratados que participen en el ensayo clínico. Existen sistemas para el almacenamiento y el traslado del OMG con el fin de gestionar el riesgo de liberación accidental. Se han desarrollado procedimientos para la formulación y administración del OMG con el fin de minimizar la exposición al centro y al personal y se realizan siguiendo procedimientos estandarizados por personal formado. Se han implementado procesos para tratar los residuos para su eliminación, para descontaminar cualquier elemento que entre en contacto con el OMG y para responder a un derrame accidental durante su almacenamiento, preparación, uso y eliminación (véanse las secciones I y J a continuación).

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

No procede dado que el OMG está preparado para su administración en un entorno clínico/hospitalario, las condiciones ambientales no son pertinentes.

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 procede, ya que no hay ninguna versión previa en el entorno clínico.

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):	N/A
ii) Familia (plantas):	N/A
iii) Género:	primates
iv) Especie:	homo
v) Subespecies:	sapiens
vi) Cepa:	N/A
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	N/A
viii) Patovar:	N/A
ix) Nombre vulgar:	humanos

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

El OMG SAR446597 se ha diseñado para producir dos genes que codifican los inhibidores de la cascada del complemento, uno dirigido a aC1s en la vía clásica del complemento y otro dirigido al factor Bb en la vía alternativa del complemento, para tratar a los pacientes con atrofia geográfica secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad. El vector se administra mediante inyección intravítrea en el ojo para una transducción eficaz de las células humanas para la expresión génica localizada y persistente en el humor vítreo del ojo.

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

El OMG SAR446597 se administrará en un entorno de centro clínico y es deficiente en replicación, por lo que es muy poco probable que el OMG entre en contacto con otros organismos o con el medio ambiente. Dado que el vector de VAA no se puede replicar, el rasgo genético insertado no se puede transferir al medio ambiente en general.

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:		

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 OMG no es capaz de replicarse, no se espera que se disemine o se extienda dentro del medio ambiente ni 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

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

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

Muy poco probable debido a los controles del centro clínico/hospital y a la deficiencia de replicación del OMG para su difusión en el medio ambiente.

d) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, igual que antes.

e) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy poco probable, igual que antes.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No se han realizado estudios específicos sobre el posible impacto ecológico del OMG ni se consideran necesarios.

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

No se sabe que el OMG tenga ningún impacto en los procesos biogeoquímicos. Cualquier transferencia génica o expresión génica terapéutica se localiza en el ojo del paciente.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se realizarán pruebas de laboratorio clínico para monitorizar la distribución y la excreción de SAR446597, incluido el muestreo de lágrimas, saliva, orina y sangre para la detección de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN del vector.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No hay planes específicos para monitorizar el medio ambiente durante el tratamiento clínico, aparte de monitorizar la excreción viral de los participantes del ensayo clínico, ya que la administración de OMG está altamente controlada y no se espera que se libere al medio ambiente.

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

No hay evidencia de transferencia de material genético, aunque no se espera dada la naturaleza del OMG (vector creado por ingeniería genética sin capacidad de replicación) y los controles del centro para controlar la liberación accidental.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede. No hay planes específicos para monitorizar el medio ambiente durante la liberación, aparte de monitorizar la excreción viral de los participantes de ensayos clínicos, ya que no se espera que el OMG se libere al medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

La diseminación vírica y la biodistribución de los pacientes que reciban SAR446597 como parte del ensayo clínico se evaluarán hasta 52 semanas después de la administración.

6. Frecuencia del seguimiento

La excreción vírica y la biodistribución se evaluarán en varios puntos temporales durante 52 semanas después de la administración según el protocolo del estudio clínico.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Cualquier superficie contaminada con el OMG se descontaminará de acuerdo con las políticas, los procedimientos y todas las normas aplicables específicas del centro, utilizando un desinfectante con eficacia verificada de inactivación contra vectores de VAA. El desinfectante recomendado es hipoclorito de sodio 0.825% según estudios específicos del patrocinador.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

La eliminación o inactivación de cualquier OMG restante se realiza de acuerdo con la política local y la práctica estándar de la institución para materiales potencialmente biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos de OMG pueden consistir en viales, equipos de administración (p. ej., tubos, jeringas, agujas y accesorios relacionados) y equipo de protección personal que lleve el personal clínico (p. ej., guantes, batas).

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos generados (material en contacto con el OMG durante la preparación y administración del OMG) se desecharán de acuerdo con la política local como residuos con riesgo biológico. Los procedimientos normalizados de trabajo para la eliminación en el centro médico serán coherentes con las directrices proporcionadas en el Manual de bioseguridad en laboratorio de la OMS, 3.a Ed. (2004) para el BSL1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (p. ej., material biopeligroso, residuos médicos) antes de su destrucción, ya sea en el centro o fuera de él, según las directrices institucionales locales para la manipulación de materiales potencialmente biopeligrosos.

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 accidental del OMG, cualquier superficie contaminada con el OMG se descontaminará usando hipoclorito de sodio al 0,825 % según estudios específicos del patrocinador.

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

Véase la Sección J.1.

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. La administración del OMG tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado con personal formado, sin ninguna difusión prevista al medio ambiente. No será necesaria la descontaminación de plantas, animales (no humanos) ni suelo.

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

El OMG SAR446597 será administrado en los centros de ensayos clínicos por profesionales sanitarios formados siguiendo las normas locales para la manipulación

y eliminación de organismos modificados genéticamente y peligros biológicos. Los procedimientos operativos estándar para la disposición en el centro médico serán consistentes con las guías proporcionadas en el Manual de Bioseguridad del Laboratorio de la OMS, 3ra Ed. (2004) para BSL1/2. Los trabajadores sanitarios recibirán formación y serán competentes en los procedimientos de administración y llevarán un Equipo de Protección Personal (PPE) adecuado (batas de laboratorio, guantes, protección ocular) para la clasificación del grupo de riesgo del agente OMG. Cualquier liberación accidental del OMG (derrames) se gestionará en el centro utilizando desinfectantes verificados. Teniendo en cuenta los controles del centro para uso clínico, no se espera ningún riesgo de liberación accidental y, por lo tanto, no hay planes específicos para la gestión ambiental.

Se monitorizará a todos los pacientes para detectar acontecimientos adversos como se detalla en el protocolo del ensayo clínico.