

**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/25/52
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	18/12/2025
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia de una única dosis intravenosa de SGT-003 en varones ambulantes con distrofia muscular de Duchenne
e) Período propuesto para la liberación:	01Abr 2026-31Dic 2033

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Solid Biosciences Inc., 500 Rutherford Ave., 3 rd Floor, Charlestown, MA, 02129 (EE. UU.)
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☐
- insectos	☐

- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el <i>phylum</i> y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie):

Familia: *Parvoviridae*

Género: *Dependoparvovirus*

Especie: Vectores virales adenoasociados (AAV) recombinantes

Cepa: AAV-SLB101 derivada de serotipo de AAV9 natural

Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

El AAV es un virus de ADN monocatenario que muestra un alto grado de estabilidad genética, lo cual se refleja en el alto grado de conservación de la secuencia de los genes rep y cap de múltiples serotipos y genotipos del AAV. Las homologías de secuencia suelen ser >90 % y >80 % para los genes rep y cap, respectivamente. Además, el AAV utiliza polimerasas de ADN hospedador para la replicación viral, que se caracterizan por una polimerización de ADN de alta fidelidad y una actividad exonucleasa de corrección adicional que conduce a una tasa de error muy baja en la replicación del ADN, en comparación, por ejemplo, con las polimerasas de ARN utilizadas por los virus de ARN. La estabilidad genética se apoya en la observación de que los episomas de ADN proviral del AAV, aislados de múltiples muestras de tejido humano, tienen sistemáticamente las secuencias canónicas esperadas de rep y cap del AAV2. Se sabe que el ADN del AAV de tipo silvestre, así como el de los vectores a base de AAV, persiste en las células transducidas como concatémeros episomales circulares (extracromosómicos) en los tejidos humanos. La estabilidad genética del SGT-003 se prevé equivalente a la del AAV de tipo silvestre. En ausencia de los genes rep y cap virales, el SGT-003 no tiene capacidad de replicación y se anticipa que permanezca en las células como episoma.

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: BE, DE, FR, IT, NL	

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: IT - Número de la notificación: RM/IC/Op1/25/001	

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; Canadá; Reino Unido - Número de la notificación: IND 29667; NSN 21837; IRAS ID 1010251	

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

El SGT-003 es un AAV recombinante sin capacidad de replicación que contiene el gen de la microdistrofina h- μ D5 para el tratamiento de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Se considera insignificante el potencial de impacto ambiental asociado a la liberación del SGT-003 conforme a las condiciones del protocolo clínico por las siguientes razones:

1. Ausencia de patogenicidad del virus parental y el OMG: a pesar de una seroprevalencia estimada de hasta un 80 % para algunos serotipos humanos comunes, no se han identificado efectos patógenos del AAV de tipo silvestre. Las modificaciones que han dado lugar a la generación del SGT-003 no han incrementado la patogenicidad.
2. OMG sin capacidad de replicación: el SGT-003 es un vector AAV recombinante no patógeno que carece de todos los genes virales del AAV y no puede replicarse ni siquiera en presencia de un virus auxiliar. La replicación del SGT-003 solo podría producirse en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora transducida fuera coinfectada por un AAV de tipo silvestre y por un virus auxiliar, como adenovirus humano o virus del herpes simple (triple infección). Asimismo, se confirma la ausencia de AAV con capacidad de replicación en el medicamento en investigación antes de su liberación para su uso. Por lo tanto, el OMG se encuentra biológicamente confinado y no es capaz de propagarse ni de diseminarse en el medio ambiente.
3. Riesgo mínimo de transmisión a través de la excreción de virus:

el SGT-003 no tiene capacidad de replicación y no se prevé que sobreviva, se multiplique o se disperse si el paciente tratado lo eliminara íntegro. Se sabe que las terapias génicas a base de AAV se excretan a través de los fluidos corporales. Se ha demostrado sistemáticamente que los vectores se excretan durante un tiempo breve, pero luego se vuelven indetectables en los fluidos corporales. Se prevé una baja excreción de carga viral en fluido corporal en comparación con la dosis necesaria para lograr una transducción eficaz y una expresión génica detectable.

Al igual que otros productos a base de AAV, el SGT-003 se excreta en baja concentración por los fluidos corporales y las heces tras su administración. Se recopilarán las matrices de excreción de vectores virales y podrán evaluarse como parte del estudio clínico de fase III.

4. Mínimos riesgos asociados con el transgén: el SGT-003 es un AAV recombinante no patógeno que no contiene ninguna secuencia genómica viral, excepto las repeticiones terminales invertidas (ITR), que facilitan la expresión del transgén y no dan lugar a la producción de proteínas virales, partículas o replicación del ADN. Los estudios exhaustivos de toxicidad no demostraron ningún efecto tóxico del SGT-003 en la dosis prevista. La proteína codificada por el transgén se deriva de una proteína natural y, por lo tanto, es poco probable que sea tóxica para los seres humanos u otros organismos. En el SGT-003 no se han insertado genes para toxinas, posibles oncogenes, resistencia a antibióticos, factores de crecimiento u otros genes que pudieran ser potencialmente dañinos.

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): familia <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependoparvovirus</i>
iii) Especie: virus adenoasociado
iv) Subespecie: NP
v) Cepa: serotipo 9
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NP
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): en simbiosis con animales (hospedadores primates)

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

5. a) Técnicas de detección

Los AAV pueden detectarse mediante técnicas inmunológicas (ELISA) y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

5. b) Técnicas de identificación

Los AAV pueden identificarse mediante PCR, espectrometría de masas y técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS).

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: No procede

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 ☐

Información adicional: El AAV de tipo silvestre no es patógeno y no ha sido clasificado bajo la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el trabajo. A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta un 80 % para algunos serotipos humanos comunes, no se han identificado efectos patógenos de los AAV. Consecuentemente, el AAV cumple con la definición de un agente biológico del Grupo de riesgo 1 según la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico que es poco probable que cause enfermedades en seres humanos).

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos ☐

animales ☐

plantas ☐

otros ☐

No procede

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.

No procede

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:	
En la naturaleza, el AAV de tipo silvestre requiere la presencia de un virus auxiliar, como el adenovirus, para permitir su replicación. Por lo tanto, su tiempo de generación es variable dependiendo de la presencia del virus auxiliar.	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:	
Igual que lo anterior.	
c) Modo de reproducción	Sexual ☐ Asexual ☒
d) Factores que afectan a la reproducción: Los AAV de tipo silvestre no se replican correctamente. La presencia de un virus auxiliar, como un adenovirus o un virus del herpes simple, en la misma célula que el AAV es necesaria para la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de viriones.	

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):	
El AAV no forma estructuras de supervivencia. En ausencia de un virus auxiliar, el AAV de tipo silvestre establece una infección latente al persistir en las células hospedadoras como concatémoro episomal o, en raras ocasiones, al integrarse en el ADN de la célula hospedadora.	

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

El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede permanecer infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente. Los parvovirus, como el AAV, son virus estables que pueden persistir en el medio ambiente durante periodos prolongados (se cree que en el orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a un amplio intervalo de pH (3-9) y pueden resistir temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). No obstante, como ocurre con todos los virus, la replicación de AAV no puede producirse fuera de la célula hospedadora. Además, los AAV son sensibles a los desinfectantes químicos comunes (como el hipoclorito sódico) e inactivación por calor (como la esterilización en autoclave).

10. a) Vías de diseminación

El AAV se puede transmitir por contacto directo o indirecto. El AAV podría transmitirse mediante inhalación, ingestión y, potencialmente, por vía sexual.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En la naturaleza, el AAV de tipo silvestre requiere la presencia de un virus auxiliar, como el adenovirus o el virus del herpes simple, para permitir su replicación.

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)

El promotor no ha notificado modificaciones genéticas previas 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

Se modificó la secuencia genómica del vector para generar un vector AAV recombinante carente de los genes *rep* y *cap* virales de AAV de tipo silvestre para que el vector no tuviera capacidad de replicación y diseñar una plantilla dentro de las ITR de AAV2 para introducir la codificación del casete de expresión del transgén, que incluye un elemento de control específico de tejido muscular y la

secuencia codificante de la microdistrofina humana con 5 repeticiones (h-μD5) para tratar la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Además, la secuencia natural de la proteína de la cápside del serotipo AAV9 se modificó para crear el AAV-SLB101 con el fin de mejorar el tropismo muscular, ya que es fundamental que el AAV se dirija al tejido muscular para el tratamiento de la DMD.

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: El SGT-003 se produce mediante un proceso llamado «transfección triple», en que se utilizan tres vectores diferentes plasmídicos:	
1. Plásmido del genoma del vector AAV	
2. Plásmido con genes <i>rep</i> y <i>cap</i> de AAV	
3. Plásmido auxiliar de adenovirus	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
Los plásmidos se producen en células de <i>E. coli</i> (bacterias).	
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 contienen un gen de resistencia a los antibióticos que permiten la multiplicación selectiva del plásmido en <i>E. coli</i>. El gen de resistencia solo está presente en la cadena principal del plásmido y no se incluye en el OMG final, por lo que no está presente en el medicamento SGT-003.													
e) Fragmentos constituyentes del vector: El SGT-003 se construye por lotes mediante la transfección transitoria de una línea celular HEK293 con tres plásmidos que contienen las secuencias para la generación de AAV recombinante, incluido el plásmido de expresión recombinante que contiene el casete de expresión entre dos ITR (plásmido del genoma del vector AAV), un plásmido que contiene los genes de la replicasa viral y la cápside (plásmido con genes rep y cap de AAV) y un plásmido que contiene los genes auxiliares del adenovirus. Los tres plásmidos también contienen un origen de replicación bacteriano y el gen de resistencia a la kanamicina para permitir la producción del plásmido en células bacterianas de <i>E. coli</i>. No obstante, como secuencia genética únicamente estará contenido en el OMG final el casete de expresión recombinante. Las proteínas virales constituirán la cápside y los genes auxiliares solo se utilizan en el empaquetamiento del vector.													
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">i) transformación</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>ii) electroporación</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>iii) macroinyección</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>iv) microinyección</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>v) infección</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="2">vi) otros, (especifíquense): Transfección transitoria</td> </tr> </table> El vector AAV recombinante, SGT-003, se produce mediante un proceso llamado «transfección triple», en que se utilizan los tres plásmidos presentados anteriormente.		i) transformación	☐	ii) electroporación	☐	iii) macroinyección	☐	iv) microinyección	☐	v) infección	☐	vi) otros, (especifíquense): Transfección transitoria	
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, (especifiquense)	
No procede	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El genoma del vector rAAV empaquetado consta de un promotor, un transgén que codifica dominios funcionales del gen de la distrofina humana y una señal de poliadenilación (Poli[A]), protegidos por repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV2 modificadas.	
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: • ITR: serotipo 2 de AAV de tipo silvestre • Promotor: ratón común • ADNc transgénico h-μD5: <i>Homo sapiens</i> • Secuencia de poliadenilación: <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG • ITR: necesaria para la replicación del ADN del rAAV, el empaquetamiento en viriones durante el proceso de fabricación del OMG y la síntesis de la segunda cadena de ADN para facilitar la expresión génica • Promotor: destinado a impulsar la expresión génica específica del músculo esquelético y cardíaco • ADNc transgénico h-μD5: contiene dominios funcionales del gen de la distrofina humana. • Secuencia de poliadenilación: interrumpe la transcripción del gen de la microdistrofina SGT-003.	
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre ☐	

- integrado en el cromosoma ☐

- Otros especifíquense): El fragmento de inserción es en el genoma de virus ADN monocatenario, entre las ITR.

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí ☐

No ☒

En caso afirmativo , especifíquese: No procede

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

La siguiente información se refiere al organismo del que se deriva el transgén insertado (h-μD5).

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i)	Orden y taxón superior (animales): primates
ii)	Familia (plantas): NP
iii)	Género: <i>Homo</i>
iv)	Especie: <i>Homo sapiens</i>
v)	Subespecie: NP
vi)	Cepa: NP
vii)	Cultivar/línea de reproducción: NP
viii)	Patovar: NP
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	☐	
No procede		
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:		
No procede		

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: No procede	

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

Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐
Tras una infección natural con AAV de tipo silvestre, los genomas virales se presentan principalmente como episomas circulares en las células humanas, pero también puede producirse una integración en el genoma humano con una frecuencia baja.		

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:

El OMG se secreta en los fluidos corporales y exhibe una supervivencia y estabilidad equivalentes a las del AAV de tipo silvestre. El OMG carece de los genes virales necesarios para la replicación y, por lo tanto, no tiene capacidad de replicarse en presencia de un virus auxiliar. Todos los AAV son sensibles a los desinfectantes viricidas adecuados, como el hipoclorito de sodio al 1 %-10 % (durante al menos 20 minutos), soluciones alcalinas con un pH >9, fenol al 5 %, calor (>80 °C durante 60 minutos), radiación UV y pH extremos (<2, >12). Los desinfectantes eficaces requieren un tiempo de contacto de 20 minutos.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí ☒

No ☐

No se sabe ☐

Especifíquese:

El genoma viral SGT-003 ha sido modificado significativamente en comparación con el virus de tipo silvestre para hacerlo incapaz de replicarse. Los genes *rep* y *cap* del AAV han sido sustituidos por un casete de expresión modificado genéticamente, y solo se han conservado las secuencias ITR del virus, que son secuencias de ADN no codificantes (<300 pb).

El SGT-003 requiere la presencia tanto de un virus auxiliar, como del adenovirus humano o el virus del herpes simple y de un AAV de tipo silvestre en una sola célula para replicarse (triple infección), lo cual es un caso extremadamente raro.

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

Sí ☒

No ☐

No se sabe ☐

Especifíquese:

Puesto que la replicación del SGT-003 solo podría producirse en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora fuera coinfectada por un AAV de tipo silvestre y por un virus auxiliar, como adenovirus humano o virus del herpes simple, la probabilidad de diseminación del SGT-003 es menor que la del AAV de tipo silvestre.

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

Sí ☐

No ☒

No se sabe ☐

Especifíquese:

No se conocen efectos patógenos del AAV de tipo silvestre en seres humanos y se espera que la eliminación de los genes *rep* y *cap* virales reduzca aún más cualquier riesgo de patogenicidad. No se espera que la introducción del casete de expresión que codifica el transgén y las secuencias reguladoras dé lugar al desarrollo de patogenicidad.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus de ADN monocatenario que presenta un alto grado de estabilidad genética (véase la sección A.3.c); por ello, también se prevé que el SGT-003 sea genéticamente estable. La integridad del genoma del vector se confirma en el momento de la liberación del lote.

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

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

El AAV de tipo silvestre no es patógeno y no ha sido clasificado bajo la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el trabajo. A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta un 80 % para algunos serotipos humanos comunes, no se han identificado efectos patógenos del AAV. Consecuentemente, el AAV cumple con la definición de un agente biológico del Grupo de riesgo 1 según la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico que es poco probable que cause enfermedades en seres humanos). El casete de expresión no contiene secuencias dañinas.

En caso afirmativo:

- a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?
- | | |
|----------|--------------------------|
| | ☐ |
| animales | ☐ |
| plantas | ☐ |
| otros | ☐ |

No procede

- 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

No procede

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

(a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El SGT-003 puede detectarse mediante las técnicas ELISA y PCR. Se puede

utilizar ELISA AAV9 para detectar la cápside viral y ddPCR con cebadores diseñados específicamente para el transgén para detectar el ADN genómico.

(b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

El SGT-003 puede identificarse mediante PCR, espectrometría de masas y técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS). Se puede utilizar PCR para identificar el transgén con cebadores diseñados específicamente para el ADN genómico. La NGS también se puede utilizar para identificar el transgén mediante la secuenciación del ADN genómico completo y su alineación con la secuencia de ADN esperada. La cápside se puede identificar utilizando CL-EM para mapear la secuencia peptídica de las proteínas de la cápside y alinearla con la secuencia esperada.

F. Información sobre la liberación

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

Estudio de terapia génica pediátrica de fase III con SGT-003 en sujetos con distrofia muscular de Duchenne. No se espera ningún posible beneficio para el medio ambiente.

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: No procede	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Los centros que participan en este ensayo clínico son: • Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Neurología, Avenida Fernando Abril Martorell 10646026 Valencia • Hospital Universitario Vall d'Hebron, Passeig De La Vall D'Hebron 119-129, 08035 Barcelona • H. Sant Joan de Déu Barcelona, Passeig De Sant Joan De Deu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona
b) Área del lugar (m²): i) lugar real de la liberación (m²): No procede. No es posible definir un área específica para el lugar de la liberación, ya que el SGT-003 se administrará a los pacientes como parte de un ensayo clínico. ii) área de liberación más amplia (m²): No procede
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: La administración del SGT-003 solo se llevará a cabo en un entorno adecuado y apto, por lo que no se espera que entre en contacto con ningún biotipo reconocido ni área protegida.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: La administración del SGT-003 solo se llevará a cabo en un entorno adecuado y apto, por lo que no se espera que entre en contacto con plantas ni animales.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El SGT-003 se administrará por vía intravenosa en pacientes con una dosis única (1,0E14 vg/kg) para tratar la distrofia muscular de Duchenne (DMD). En este estudio se administrará SGT-003 a unos 80 pacientes en todo el mundo y se prevé que 14 pacientes reciban SGT-003 en España. Se prevé que el OMG se excrete en cantidades muy pequeñas a través de los fluidos

corporales durante los días y las semanas posteriores a la administración. Se espera que los resultados clínicos de excreción sean negativos en la mayoría de las matrices después del día 90.

b. Duración de la operación:

El procedimiento de administración, incluida la preparación del sistema de perfusión, se prevé que dure unas 2 horas.

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

La preparación y la administración del SGT-003 se llevará a cabo en un entorno adecuado y apto. El promotor proporcionará un manual de farmacia con instrucciones sobre el uso, el almacenamiento y la destrucción del medicamento en investigación.

El SGT-003 debe almacenarse congelado, en una zona cerrada con llave, accesible solo para personas autorizadas, hasta que se necesite para la preparación de la dosis. El transporte interno del medicamento en investigación se realizará en un contenedor desinfectable, cerrado, hermético e irrompible.

Los profesionales sanitarios que manejen el SGT-003 estarán formados en prácticas de bioseguridad que utilizarán durante la preparación del SGT-003 en la farmacia, el transporte a la sala de administración y las precauciones durante la administración. El personal seguirá las políticas de eliminación de residuos según los requisitos locales para desechar los consumibles utilizados en la preparación y administración del SGT-003.

Los profesionales sanitarios deben usar el equipo de protección individual adecuado (que incluya guantes, gafas de seguridad, bata de laboratorio y mangas) al manipular o administrar el producto. Dado que este es un procedimiento de perfusión habitual, no se han identificado precauciones adicionales de bioseguridad.

La sala de administración se limpiará de acuerdo con los procedimientos institucionales habituales locales tras la administración del SGT-003 al paciente. No se prevé que el SGT-003 sea liberado intencionadamente en el medio ambiente fuera del lugar de administración.

El medicamento del SGT-003 no utilizado se desechará en el lugar como residuo biopeligroso de acuerdo con las políticas institucionales del centro. La documentación de la trazabilidad y la eliminación del producto se generará y se archivará en el centro.

Los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente del OMG o los riesgos para el personal en caso de que se produzca una pérdida de integridad del contenedor o el almacenamiento o un derrame accidental en el lugar o durante el transporte o almacenamiento se consideran insignificantes. Si se produce un derrame, como el producto ni es patógeno ni replicativo, la propagación y los riesgos para el medio ambiente o el personal son limitados. Se contendrá el derrame

y se descontaminará la zona con un desinfectante viricida de acuerdo con las directrices locales y los procedimientos institucionales.

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

No procede. El SGT-003 solo se administrará en un entorno adecuado y apto (por ejemplo, con acceso a una unidad de hospitalización, cuidados de nivel de la UCI y acceso a la medicación de rescate recomendada) con las condiciones ambientales previstas.

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

El estudio SGT-003-301 es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en que se evalúa una única perfusión intravenosa de SGT-003 en participantes varones pediátricos con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Los posibles beneficios del tratamiento con el SGT-003 se basan en los resultados de estudios en animales y datos clínicos iniciales del primer estudio en seres humanos, SGT-003-101. Los resultados de los estudios en animales incluyen pruebas de expresión de microdistrofina y su localización en la membrana a través de los tejidos musculares esquelético y cardíaco, la restitución de miembros del complejo proteico asociado a la distrofina en la membrana muscular, así como una mejora de la función muscular en un modelo animal de DMD deficiente en distrofina tratado con el SGT-003. En consecuencia, los posibles beneficios derivados de la administración del SGT-003 incluyen la desaceleración de la progresión de la enfermedad a través de la conservación de las funciones motoras.

En función de la experiencia clínica con el SGT-003, y de los datos clínicos de productos conocidos a base de AAV9, se espera que el impacto ambiental sea insignificante.

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): NP
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies: NP
vi) Cepa: NP
vii) Cultivar/Línea de reproducción: NP
viii) Patovar: NP
ix) Nombre vulgar: humano

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

El organismo diana es el ser humano participante inscrito en el ensayo clínico. La distrofia muscular de Duchenne afecta a todos los músculos esqueléticos del cuerpo, además del diafragma y el corazón. De este modo, se requiere un abordaje sistémico que permita garantizar la mejor expectativa posible de beneficio directo para los pacientes. El empleo del serotipo de cápside AAV-SLB101 posibilita una transducción eficaz en los tejidos musculares cardíaco, esquelético y del diafragma.

El SGT-003 contiene ADNc que codifica una microdistrofina humana de cinco repeticiones (h- μ D5). La expresión del transgén está dirigida por un promotor específico de tejido muscular. Se espera que la administración del SGT-003 dé lugar a la expresión del transgén principalmente en los tejidos musculares cardíaco y esquelético. Puesto que el SGT-003 no codifica proteínas que favorezcan la integración en el genoma hospedador, se espera que los rAAV permanezcan como episomas extracromosómicos en las células musculares.

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

Se prevé que, aparte de las personas tratadas con el medicamento, nadie experimentará exposición a concentraciones significativas del SGT-003. Se espera que la exposición, incluida la exposición ambiental, sea mínima (véase la estrategia de minimización de riesgos en las secciones F.4.c, I y J). Dado que el

SGT-003 no tiene capacidad de replicación, se espera que cualquier vector sea eliminado rápidamente de los organismos no diana sin provocar efectos dañinos.

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:

Puesto que el SGT-003 no puede replicarse, no se prevé que ocurran procesos de selección tras su liberación.

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

Al carecer el SGT-003 de capacidad replicativa, se prevé que su propagación en el entorno sea mínima y que no 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): NP
ii) Familia (plantas): NP
iii) Género: NP
iv) Especie: NP
v) Subespecie: NP
vi) Cepa: NP
vii) Cultivar/línea de reproducción: NP
viii) Patovar NP
ix) Nombre vulgar: NP

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

Se espera que el genoma del vector SGT-003 se transfiera a los tejidos del cuerpo de los pacientes. Dado que el SGT-003 no tiene capacidad de replicación y solo se espera que se excrete por los fluidos corporales de los sujetos del ensayo en una medida limitada, se considera poco probable la transmisión y transferencia de genes a organismos distintos de los sujetos del estudio.

(b) De otros organismos al OMG:

No previsto. La probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que podría dar lugar a variantes del OMG se reduce considerablemente, ya que las repeticiones terminales invertidas son las únicas secuencias virales que permanecen en el vector. No se espera que el ADN de ningún organismo pueda transferirse a los episomas virales e incorporarse al genoma de ADN del SGT-003.

(c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Insignificantes. La recombinación entre el SGT-003 y un AAV de tipo silvestre daría lugar a la formación de virus que, al igual que el AVV recombinante, no tiene capacidad de replicación. La transferencia de genes del OMG a otro organismo podría llevar a la expresión del transgén de microdistrofina humana.

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 tales estudios con el SGT-003.

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

No se conoce ni se prevé que el SGT-003 tenga un impacto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se recogerán muestras de biodistribución y excreción viral en músculo, sangre, orina, saliva y heces de los participantes en los instantes posteriores a la administración del SGT-003 y se podrán evaluar mediante un ensayo de PCR, en que se detecta la secuencia genómica del transgén de microdistrofina en el SGT-003.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Ninguno. No se prevé efectuar un seguimiento del medio ambiente, ya que se considera que el riesgo para el medio ambiente es insignificante.

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

La transferencia de material genético del SGT-003 a otros organismos es insignificante.

Si es necesario, se pueden utilizar qPCR/ddPCR para detectar la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede; las técnicas de seguimiento solo se utilizarán con respecto a los pacientes del ensayo.

5. Duración del seguimiento

Se recogerán muestras de biodistribución y excreción de virus de los participantes hasta 1 año después del tratamiento.

6. Frecuencia del seguimiento

En el primer mes tras la administración del SGT-003, se recogerán con frecuencia muestras de biodistribución y excreción de virus, y se continuará con su recogida con menos frecuencia hasta 1 año después del tratamiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Tras la administración del SGT-003 a los pacientes, la sala de procedimientos se desinfectará utilizando un desinfectante adecuado según los manuales de farmacia y administración de dosis y las directrices locales para el manejo de residuos biológicos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todo envase del SGT-003 abierto o sin abrir se destruirá in situ de acuerdo con los procedimientos locales de conformidad con la práctica habitual de la institución con respecto a los residuos biológicos peligrosos. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en un recipiente para objetos punzocortantes o en bolsas claramente etiquetadas (por ejemplo, por riesgo biológico o residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o incineración tanto fuera como dentro del centro.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Después de la administración del SGT-003, se generan los siguientes residuos: viales vacíos, viales usados, tubo guía, cánula, agujas de inyección y jeringuillas, gasas, guantes y componentes utilizados para la recogida de muestras de fluidos corporales.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales que hayan podido estar en contacto con el SGT-003 deben desecharse de conformidad con las directrices locales con respecto a la manipulación de residuos biológicos. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en un recipiente para objetos punzocortantes o en bolsas claramente etiquetadas (por ejemplo, por riesgo biológico o residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o incineración tanto fuera como dentro del centro. Los residuos los retirará del centro un proveedor externo autorizado por el centro clínico.

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 SGT-003, se contendrá el derrame y se descontaminará la zona con un desinfectante viricida de acuerdo con las directrices locales y los procedimientos institucionales. Se dispondrá de un equipo frente a derrames en todo momento durante todos los pasos, pero como mínimo es indispensable durante el procedimiento de preparación y administración de la dosis. Los profesionales sanitarios deben asegurarse de usar la protección individual adecuada durante la eliminación de derrames.

Los líquidos contaminados se desecharán como residuos biológicos peligrosos de acuerdo con las directrices locales y los procedimientos institucionales. Estos procedimientos pueden incluir:

- Evacuar la zona, retirar el equipo de protección individual (EPI) contaminado y permitir que las sustancias se asienten durante un mínimo de 30 minutos. Iniciar el procedimiento de respuesta a derrames.
- Cubrir la sustancia derramada con material absorbente. Comenzar por los bordes y continuar hacia el centro.
- Verter con cuidado desinfectante (solución de lejía fresca al 10 % seguida de

toallitas con alcohol) sobre el derrame absorbido, comenzando de nuevo por los bordes. Empapar la zona con desinfectante.

- Dejar pasar un tiempo suficiente de contacto para inactivar el material derramado. Los derrames de sustancias no viscosas requieren 15-20 minutos y los de sustancias no viscosas 30 minutos.
- Usar toallas de papel para limpiar el derrame, desde el borde hacia el centro. Usar pinzas o fórceps para recoger plásticos rotos, vidrio u otros objetos punzantes que pudieran perforar los guantes.
- Desechar el material absorbente en bolsas para residuos biológicos.
- Limpiar el área del derrame con toallas de papel nuevas empapadas con desinfectante. Humedecer bien la zona del derrame, dejar desinfectar durante 15-20 minutos más y limpiar con toallas. Desechar todos los materiales de limpieza (empapados con desinfectante) en una bolsa o contenedor de productos químicos, y cualquier EPI contaminado en una bolsa de residuos biológicos peligrosos. Cerrar y asegurar las bolsas.
- Colocar la bolsa en una segunda bolsa de residuos biológicos peligrosos, asegurarla y desecharla según las directrices institucionales para residuos biológicos peligrosos.

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

Toda superficie expuesta al SGT-003 se desinfectará utilizando un desinfectante adecuado, de acuerdo con las directrices locales y las políticas y los procedimientos institucionales. Todos los materiales usados en la limpieza se desecharán como residuos biológicos peligrosos y se incinerarán.

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

La administración del SGT-003 solo se llevará a cabo en un entorno clínico adecuado y apto. Por lo tanto, no se prevé estar en contacto con plantas, animales o suelos. Asimismo, el SGT-003 no puede infectar plantas o microbios.

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

Los profesionales sanitarios seguirán las leyes locales y los procedimientos institucionales para la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente. Teniendo en cuenta el riesgo medioambiental insignificante del SGT-003, no se considera necesario adoptar medidas específicas para proteger la salud humana y el medio ambiente.

Se realizará un seguimiento riguroso de todos los pacientes para detectar cualquier reacción adversa durante este estudio. Un comité independiente de supervisión de datos y seguridad se encargará de supervisar los datos de seguridad del estudio.