

**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/26/14
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	25/08/2026
d) Título del proyecto:	Ensayo de la terapia génica AAVAnc80-hOTOF en pacientes con hipoacusia neurosensitiva por mutaciones en el gen de la otoferlina (OTOF)
e) Período propuesto para la liberación:	De 30 de noviembre de 2026 a 31 de diciembre de 2029

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center, Indianápolis, IN 46285 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 phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)		
b) Identidad del OMG (género y especie) Familia: Parvoviridae Género: Dependoparvovirus Especie: Virus adenoasociado (AAV) Cepa: AAV1, AAV2 y AAV8 como los supuestos ancestros de la cápside sintética AAVAnc80, no se puede asignar ninguna cepa de AAV de tipo silvestre (WT) específica		

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

La evolución de los AAV (como sucede con todos los virus) está determinada por una mutación espontánea o la recombinación homóloga con otros virus de la misma especie, siempre que dicha modificación genética confiera una ventaja selectiva.

La tasa de mutación espontánea durante la replicación de AAV de tipo silvestre es baja (Gao et al., 2003). Los AAV solo pueden replicarse en presencia de un virus auxiliar (p. ej., un adenovirus) y utilizan para su replicación las ADN polimerasas de la célula hospedadora o del virus auxiliar, que son enzimas de alta fidelidad. En consecuencia, en las poblaciones de AAV silvestres se acumulan pocas mutaciones puntuales aleatorias, y las mutaciones perjudiciales que provocan un desplazamiento del marco de lectura o las mutaciones terminadoras rara vez se observan en los genomas virales funcionales, probablemente porque los viriones que presentan un alto número de mutaciones no son viables y son eliminados por selección natural (Gao et al., 2003).

La recombinación genómica homóloga puede producirse de forma espontánea en la naturaleza entre los genomas virales de cepas de AAV tan solo cuando una célula del organismo hospedador resulta infectada simultáneamente por dos cepas distintas de AAV y un virus auxiliar (triple infección).

El genoma vectorial de AAVAnc80-hOTOF se ha modificado de forma significativa con respecto al virus parental, con el fin de que no sea competente para la replicación. Los genes *rep* y *cap* del AAV se han sustituido por un casete de expresión eucariótica en cada vector componente.

AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF se generan mediante -transfección temporal de células HEK293 empleando plásmidos totalmente caracterizados y secuenciados. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma vectorial dependen de la ADN polimerasa de la célula hospedadora, que se caracteriza por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad exonucleasa adicional de corrección de errores, lo que da lugar a una tasa de errores de replicación del ADN muy baja.

La secuencia del transgén de cada lote de los vectores componentes AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF se confirma mediante secuenciación como parte de las pruebas de liberación. Solo se liberan los lotes que cumplen los criterios de aceptación.

Dado que la actividad terapéutica a largo plazo de AAVAnc80-hOTOF no depende de la replicación del vector rAAV, y no se espera que se produzca dicha replicación, se prevé que las características genéticas de AAVAnc80-hOTOF sean estables.

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: DE

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, Taiwán - Número de la notificación:	

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

AAVAnc80-hOTOF se está desarrollando como terapia génica para tratar una afección en seres humanos y se administra al paciente por vía intracocular en un entorno médico controlado. Los profesionales sanitarios que intervienen en todas las fases de la preparación, la administración y la eliminación están cualificados y cuentan con formación específica para minimizar cualquier riesgo de exposición involuntaria. Asimismo, el vector clínico AAVAnc80-hOTOF se ha diseñado para que no sea competente para replicación, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, y no contiene ninguna secuencia de virus (auxiliares) competentes para replicación. Aunque se produjera una liberación accidental o una excreción temporal de bajo nivel por parte de los pacientes tratados, OMG no podría propagarse en el medio ambiente. En caso de exposición accidental y transferencia del vector a un receptor humano o no humano imprevisto, las consecuencias se consideran insignificantes, ya que el vector no es capaz de replicarse, no se considera patógeno y es improbable que la cantidad de partículas provoque una transducción significativa de las células en cualquier persona que pudiera quedar expuesta. Por lo tanto, el impacto medioambiental de AAVAnc80-hOTOF es insignificante.
--

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☐
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):	Parvoviridae
ii) Género:	Dependoparvovirus
iii) Especie:	Virus adenoasociado (AAV)
iv) Subespecie:	
v) Cepa:	AAV1, AAV2 y AAV8 como los supuestos ancestros de la cápside sintética AAVAnc80, no se puede asignar ninguna cepa de AAV de tipo silvestre (WT) específica.
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):	
vii) Nombre vulgar:	Virus adenoasociado (AAV)

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): Los hospedadores son seres humanos y primates no humanos	

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

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR)

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas de identificación de ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) o la secuenciación del ADN.

Técnicas de identificación de cápsides, como la electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE), cartografía peptídica (HPLC) e inmunoelectrotransferencia.

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:

Los AAV no se han clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV encaja en la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

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

Sí ☐

No ☒

No se sabe ☐

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos ☐

animales ☐

plantas ☐

otros ☐

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Tras su entrada en el núcleo de la célula hospedadora, el AAV de tipo salvaje puede seguir cualquiera de las dos vías distintas e intercambiables de su ciclo de vida: la fase lítica o la fase latente. Para entrar en una fase lítica, una célula con infección latente debe ser sobreinfectada por un virus auxiliar, lo que conlleva el rescate del genoma viral a partir del ADN proviral, seguido de la replicación y el empaquetamiento del genoma viral. Por último, tras la lisis celular inducida por el virus auxiliar, se liberan los viriones recién ensamblados.	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede; en el ecosistema en el que se llevará a cabo la liberación, no se prevé que se produzca ninguna replicación.	
c) Modo de reproducción Sexual ☐ Asexual ☒	
d) Factores que afectan a la reproducción: La reproducción de los AAV de tipo silvestre solo es posible en células que hayan sido coinfectadas con un virus auxiliar (p. ej., adenovirus o el virus del herpes simple).	

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 puede persistir en las células hospedadoras en forma de concatémeros episomales o, en concentraciones considerablemente más bajas, integrado en el ADN de la célula hospedadora (los genes rep son necesarios para la integración específica en el genoma de las células hospedadoras).	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Fuera del hospedador, los virus sin envoltura lipídica, como el AAV, son resistentes a los desinfectantes de baja potencia, sobreviven sin problemas fuera del entorno de laboratorio y pueden transmitirse a través de fomites. Las partículas de AAV son resistentes a un amplio intervalo de pH (de pH 3 a 9) y pueden soportar el calentamiento a 56 °C durante 1 hora (Berns y Bohenzky, 1987). El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización.

Los AAV pueden inactivarse mediante, por ejemplo, lejía al 10 %, ácido peracético al 0,5 % y yodo al 1 % (tiempo de contacto de 5 o 30 minutos) (Howard y Harvey, 2017).

10. a) Vías de diseminación

Los AAV pueden transmitirse por ingestión, inhalación de aerosoles o gotículas, o por contacto con las membranas mucosas (Baldo et al., 2013).

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación de los vectores AAV solo es posible en células que hayan sido coinfectadas con un virus auxiliar (p. ej., adenovirus o el virus del herpes simple) y que expresen los genes *rep* y *cap* del AAV.

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)

N/A

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 objetivo de las modificaciones era eliminar los genes *rep* y *cap* del genoma del AAV de tipo silvestre e introducir los casetes de expresión de ADNc humano que codifican el transgén terapéutico. En los dos vectores que componen AAVAnc80-hOTOF, AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF, los genes *rep* y *cap* del AAV de tipo silvestre se han sustituido por los casetes de expresión que codifican el transgén *OTOF* (el transgén 5'hOTOF en dirección 5'h y el

transgén 3'hOTOF en dirección 3'h, respectivamente). La proteína otoferlina desempeña un papel fundamental en la preparación, fusión y reposición de las vesículas sinápticas en la sinapsis de las células ciliadas internas (CCI) durante la codificación del sonido.

Los únicos elementos virales son las secuencias RTI de AAV2, que son secuencias de ADN no codificantes. Se han conservado las RTI porque son necesarias para permitir la replicación y el empaquetamiento de los genomas vectoriales durante la fabricación, así como para la síntesis de una segunda cadena y la estabilización episómica en las células transducidas.

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: Para la fabricación de AAVAnc80-hOTOF se utilizan cuatro plásmidos. Estos suministran las proteínas auxiliares necesarias para la producción del vector, así como las porciones 5' y 3' del transgén terapéutico.

Se obtuvieron mediante ADN sintético y técnicas habituales de biología molecular para formar las estructuras definitivas de los plásmidos.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los plásmidos se han propagado en bacterias y se han seleccionado en función de su resistencia a los antibióticos.

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: Resistencia a kanamicina y a blasticidina	

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los componentes necesarios para la fabricación de AAVAnc80 se obtienen mediante plásmidos. En la producción de cada vector componente que forma parte del producto farmacéutico AAVAnc80-hOTOF se utilizan tres plásmidos, AAVAnc80-5'OTOF (pBG10-Anc80, pHelper y 5'OTOF) y AAVAnc80-3'OTOF (pBG10-Anc80, pHelper y 3'OTOF). Estos plásmidos contienen el casete del transgén flanqueado por RTI, los genes *rep* (encargados de la replicación y el empaquetamiento del casete del transgén), el gen *cap* (necesario para la síntesis de la cápside) y los genes auxiliares adenovirales. La línea celular de producción proporciona la función auxiliar adenoviral E1 en *trans*.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

[Transfección \(que se lleva a cabo lote a lote mediante la transfección de la línea celular de producción con plásmidos\)](#)

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación? [NP](#)

i) transformación	☐
ii) microinyección	☐
iii) macroencapsulación	☐
iv) macroinyección	☐
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Los vectores que componen AAVAnc80-hOTOF, AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF incorporan, cada uno, un casete de expresión flanqueado por las RTI del AAV. • AAVAnc80-5'hOTOF porta el transgén en dirección 5', incluidos el elemento promotor, los elementos reguladores y la porción 5' de <i>OTOF</i>, flanqueados por RTI. • AAVAnc80-3'hOTOF porta el transgén en dirección 3', incluidos los elementos reguladores, la porción 3' de <i>OTOF</i> y la señal de PoliA, también flanqueados por RTI. Cada vector componente incluye, además, una secuencia recombinogénica para facilitar la generación de un transcrito completo de ARNm de otoferlina humana en las células transducidas con ambos vectores componentes. Los casetes de expresión se limitan a los elementos necesarios diseñados para optimizar la expresión de hOTOF funcional en las células ciliadas internas de la cóclea.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: RTI: derivadas del AAV2 Promotor: constructo quimérico derivado de secuencias del citomegalovirus, del pollo y del conejo Secuencia potenciadora: eucariótico/vertebrado Transgén terapéutico: humano Intrón con sitio donador de empalme: quimérico Intrón con sitio aceptor de empalme: quimérico Secuencia recombinogénica: bacteriófago Señal de poliadenilación: bovino
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG RTI: recombinación homóloga Promotor: facilita la expresión génica Secuencia potenciadora: potencia la traducción Transgén terapéutico: transfiere una copia funcional de hOTOF Intrón con sitio donador de empalme: facilita el empalme en <i>trans</i> Intrón con sitio aceptor de empalme: facilita el empalme en <i>trans</i> Secuencia recombinogénica: facilita la recombinación homóloga intermolecular Señal de poliadenilación: potencia la expresión génica
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre ☐ - integrado en el cromosoma ☐ - Otros especifíquense): En el genoma del vector viral
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí ☐

No ☒

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	NP
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	sapiens
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	☐
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí ☐	No ☒
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí ☒	No ☐	No se sabe ☐

Especifíquese: El genoma de cada uno de los vectores componentes, AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF, carece de las secuencias de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> y, por lo tanto, no tiene competencia para replicación en presencia de un virus auxiliar.
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☒ No ☐ No se sabe ☐ Especifíquese: AAVAnc80-hOTOF (AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF) carece de las secuencias de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> y no tiene competencia para replicación, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar. Por lo tanto, aunque tiene la capacidad de transducir células, la falta de capacidad de replicación limitará considerablemente su propagación.
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese: Ni los AAV de tipo silvestre ni AAVAnc80-hOTOF se consideran patógenos para los seres humanos ni para otros organismos del medio ambiente.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Se prevé que AAVAnc80-hOTOF presente una elevada estabilidad genética. AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF se generan mediante -transfección temporal de células HEK293 empleando plásmidos totalmente caracterizados y secuenciados. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma vectorial dependen de la ADN polimerasa de la célula hospedadora, que se caracteriza por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad exonucleasa adicional de corrección de errores, lo que da lugar a una tasa de errores de replicación del ADN muy baja. La secuencia del transgén de cada lote de los vectores componentes AAVAnc80-5'hOTOF y AAVAnc80-3'hOTOF se confirmará mediante secuenciación como parte de las pruebas de liberación. Solo se liberan los lotes que cumplen los criterios de aceptación. Dado que la actividad terapéutica a largo plazo de AAVAnc80-hOTOF no depende de la replicación del vector rAAV, y no se espera que se produzca dicha replicación, se prevé que las características genéticas de AAVAnc80-hOTOF sean estables. AAVAnc80-hOTOF persiste en los pacientes tratados en forma de ADN episomal estable, lo cual constituye una característica terapéutica intencionada.

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

No se tiene constancia de que ni el AAV de tipo silvestre ni AAVAnc80-hOTOF sean patógenos para los seres humanos.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: AAVAnc80-hOTOF puede detectarse mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores específicos para el ADN viral recombinante.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Secuenciación de nueva generación (NGS) y cartografía peptídica.

F. Información sobre la liberación

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

AAVAnc80-hOTOF se utilizará en un ensayo clínico para tratar una afección en seres humanos.

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): URC (Unidad de Recerca Clínica)- Hospital Sant Joan de Deu, Passeig Sant Joan de Deu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona
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: NP, ya que AAVAnc80-hOTOF se administrará en un entorno hospitalario controlado.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: NP, ya que AAVAnc80-hOTOF se administrará en un entorno hospitalario controlado.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

El OMG se administra a personas que participan en un ensayo clínico en un entorno hospitalario controlado y no está prevista su liberación. Teniendo en cuenta la vía de administración intracocular y los datos preclínicos y clínicos disponibles, solo cabe esperar una excreción temporal y de bajo nivel en los pacientes tratados.

La dosis de AAVAnc80-hOTOF que, en teoría, podría transmitirse mediante una exposición accidental será de varios órdenes de magnitud inferior a la que se administra a los pacientes. Dada la baja tasa de infecciosidad de los AAV recombinantes, no se prevé que esto dé lugar a una infección productiva, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, como consecuencia de la modificación genética (eliminación de los genes *rep* y *cap*) que hace que el vector rAAV no competente para replicación. Por lo tanto, la exposición accidental a AAVAnc80-hOTOF sería autolimitada (es decir, no se prevé que los vectores provoquen una infección productiva ni que se transmitan a otras personas o al medio ambiente).

b. Duración de la operación: AAVAnc80-hOTOF se administrará por vía intracocular, durante aproximadamente un minuto (por oído) durante una intervención quirúrgica que durará aproximadamente 90 minutos (por oído).

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

Solo los profesionales sanitarios cualificados participarán en la manipulación, la administración y la eliminación de AAVAnc80-hOTOF, y estas personas seguirán las prácticas rutinarias establecidas y cumplirán los procedimientos normalizados de trabajo para la manipulación de materiales con posible riesgo biológico, además de utilizar el equipo de protección y los desinfectantes adecuados. Todos los residuos clínicos generados durante la intervención se eliminarán con arreglo a la política local.

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

NP: la administración se llevará a cabo en un entorno hospitalario controlado.

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

En el ensayo clínico AK-OTOF-101, actualmente en curso, se evaluaron la biodistribución y la excreción mediante ensayos de qPCR validados. En la mayoría de las muestras clínicas evaluadas, AAVAnc80-hOTOF se excretó de forma esporádica, transitoria y en niveles bajos. No se han identificado riesgos para el medio ambiente ni para la salud humana.

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

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

AAVAnc80-hOTOF es una terapia génica basada en un vector AAV que se administra por vía intracoclear y que se está desarrollando para el tratamiento de personas con hipoacusia mediada por el gen de la otoferlina (*OTOF*). La hipoacusia mediada por *OTOF* es una forma no sindrómica de hipoacusia neurosensitiva (HNS) causada por mutaciones en el gen *OTOF*, que se heredan de forma autosómica recesiva. Las personas que presentan estas mutaciones padecen hipoacusia bilateral que suele ser de intensa a profunda y de origen congénito. AAVAnc80-hOTOF se ha diseñado para tratar a estas personas mediante la transferencia génica y la expresión duradera de una proteína otoferlina funcional normal en las células afectadas de la cóclea con el fin de restablecer la audición.

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

No se prevé que se produzca ninguna interacción con otros organismos del medio ambiente.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

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

Especifíquese:
AAVAnc80-hOTOF es un vector viral que carece de competencia para replicación y, por tanto, esto supone una desventaja competitiva en comparación con las cepas de AAV de tipo silvestre.

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

AAVAnc80-hOTOF es un vector AAV que carece de competencia para replicación, por lo que no cabe esperar que se propague al medio ambiente en cantidades significativas.

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 Ninguno

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

b) De otros organismos al OMG: Insignificante

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Insignificante

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

No se han realizado estudios específicos sobre el posible impacto ecológico de AAVAnc80-hOTOF ni se considera necesario realizarlos.

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

No se tiene constancia de que AAVAnc80-hOTOF tenga algún efecto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La excreción del vector por parte de los pacientes que reciban AAVAnc80-hOTOF en el marco del ensayo clínico se supervisará de cerca mediante ensayos de qPCR validados.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No existen planes específicos para realizar un seguimiento del medio ambiente durante la liberación, aparte del seguimiento de los participantes del ensayo clínico.

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

N/A

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

N/A

5. Duración del seguimiento

La excreción de los vectores por parte de los pacientes que reciban AAVAnc80-hOTOF en el marco del ensayo clínico se evaluará tras la administración, o hasta que se obtengan al menos tres resultados negativos consecutivos por tipo de muestra.

6. Frecuencia del seguimiento

Las muestras se tomarán según lo establecido en el protocolo del ensayo clínico en el momento basal, el día de la administración (Día 0), en intervalos más frecuentes durante las dos primeras semanas, los Días 30, 90 y 180 y en la visita del Año 1, así como en la visita de finalización prematura en caso de interrupción prematura del estudio o de la retirada de los participantes.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Cualquier superficie contaminada con AAVAnc80-hOTOF se descontaminará de conformidad con la política de la institución, con un desinfectante eficaz contra los AAV, según las directrices locales de bioseguridad.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

La eliminación o inactivación de AAVAnc80-hOTOF residual se lleva a cabo conforme a la política local y la práctica habitual de la institución en materia de materiales con posible riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos de OMG pueden ser viales, material de administración (jeringas, agujas y dispositivos de administración), apósitos clínicos, gasas y equipos de protección personal utilizados por el personal clínico (p. ej., guantes, mascarillas y batas).

3. (b) Tratamiento de residuos

El producto en investigación (PEI) usado (AAVAnc80-hOTOF) se destruye en el propio centro tras su uso, de conformidad con la política y los procedimientos del centro. La destrucción del PEI en el centro debe estar certificada y debe cumplir la normativa local aplicable. Si esto no fuera posible, el centro deberá devolver los viales del PEI utilizados al Promotor o a la persona designada por este para su destrucción.

Los viales sin utilizar de AAVAnc80-hOTOF que queden en el momento de cierre del centro se devolverán al Promotor tras la revisión del monitor, a menos que el Promotor solicite su destrucción en el centro. El Promotor facilitará instrucciones por escrito en las que se detallará el proceso de devolución (si procede).

Los materiales utilizados que hayan estado en contacto con AAVAnc80-hOTOF (p. ej., viales, jeringas, dispositivo de administración, etc.) se destruyen en el centro tras su uso, de conformidad con la política y los procedimientos del centro.

Todos los residuos clínicos generados durante la intervención se eliminarán como residuos con riesgo biológico.

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 que se produzca un derrame que contenga AAVAnc80-hOTOF, se contendrá en la zona y dicha zona se descontaminará, de conformidad con la política de la institución, con un desinfectante eficaz contra los AAV, según las directrices locales de bioseguridad.

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

NP: la administración de AAVAnc80-hOTOF tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado y correrá a cargo de personal con la formación adecuada. No será necesario proceder a la descontaminación de plantas, animales (no humanos) y suelos.

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

AAVAnc80-hOTOF solo podrá ser administrado, manipulado y eliminado por profesionales sanitarios cualificados que sigan las prácticas rutinarias establecidas para la manipulación de organismos modificados genéticamente y materiales con

posible riesgo biológico, además de utilizar equipos de protección adecuados. Se someterá a todos los pacientes a seguimiento para detectar acontecimientos adversos, tal como se detalla en el protocolo del ensayo clínico. Teniendo en cuenta que el riesgo para el medio ambiente es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas específicas para la protección del medio ambiente.

References

Baldo, A., van den Akker, E., Bergmans, H.E., Lim F, Pauwels, K., (2013) General considerations on the biosafety of virus-derived vectors used in gene therapy and vaccination. *Curr. Gene. Ther.*, 13(6):385-94.

Berns, K. I. and Bohenzky, R. A., (1987). Adeno-Associated Viruses: An Update. *Advances in Virus Research*, 243-306.

Gao, G., Alvira, M. R., Somanathan, S., Lu, Y., Vandenberghe, L. H., Rux, J. J., Calcedo, R., Sanmiguel, J., Abbas, Z., & Wilson, J. M. (2003). Adeno-associated viruses undergo substantial evolution in primates during natural infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(10), 6081–6086.

Howard, D. B. and Harvey, B. K., (2017). Assaying the Stability and Inactivation of AAV Serotype 1 Vectors. *Human Gene Therapy Methods*, 28(1), 39-48.