

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/26/15
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	la 22 de mayo 2026
d) Título del proyecto:	Terapia génica para la enfermedad de Danon: Estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad del vector de virus adenoasociado del serotipo 9 (rAAV9) administrado por vía intravenosa que contiene el transgén de la isoforma B de la proteína LAMP2 humana (RP-A501; AAV9.LAMP2B) en pacientes varones con enfermedad de Danon
e) Período propuesto para la liberación:	Desde T4 2026 hasta el final del período de tratamiento ~ T4 2029

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Rocket Pharmaceuticals, Inc., 9 Cedarbrook Dr. Cranbury, NJ 08512, EE. UU.
-------------------------------------	---

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>

Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: Dependoparvovirus.

Especie: Vector viral adenoasociado recombinante derivado del serotipo AAV9 de origen 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 presenta un alto grado de estabilidad genética, tal y como demuestra el elevado grado de conservación de la secuencia de los genes *rep* y *cap* de múltiples serotipos del AAV. Las homologías de secuencia suelen ser >90 % y >80 % para los genes *rep* y *cap*, respectivamente. Además, el AAV utiliza las ADN-polimerasas del huésped para su replicación viral, las cuales se caracterizan por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad exonucleasa de corrección de errores adicional que da lugar a una tasa de errores muy baja de la replicación del ADN en comparación, por ejemplo, con las ARN-polimerasas que utilizan los virus de ARN. En apoyo de la estabilidad genética está la observación de que los episomas de ADN proviral del AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente las secuencias *rep* y *cap* canónicas esperadas del AAV2.

Se cree que se ha producido una recombinación homóloga entre los serotipos AAV2 y AAV3, según el análisis filogenético del virus híbrido AAV2/3, pero no se ha observado con otros serotipos, lo que respalda la idea de que solo en la circunstancia presumiblemente rara en la que una célula sea infectada simultáneamente por dos serotipos diferentes de AAV y un virus auxiliar (infección triple) se darían las condiciones adecuadas para que se produjera dicha recombinación.

Se espera que RP-A501 presente una alta estabilidad genética. El inserto de genoma del vector se analizará mediante ddPCR específica en el momento de la liberación del lote. Los lotes seleccionados se someterán a secuenciación mediante NGS para confirmar la secuencia y la integridad del vector.

c)

4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: IT, DE	

5. ¿Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
<ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: DE (Alemania) - Número de la notificación: P00935 - Estado miembro de la notificación: IT (Italia) - Número de la notificación: FI/IC/Op1/24/001 	

6. ¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
<ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: Estados Unidos, Reino Unido - Número de la notificación: No procede 	

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

RP-A501 es un virus adenoasociado (AAV) recombinante, monocatenario y no replicativo basado en el serotipo 9 del AAV, que contiene los elementos mínimos necesarios para la expresión transgénica, incluyendo las repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV2, un potenciador/promotor, el transgén de ADNc de la isoforma B de la proteína 2 de la membrana asociada al lisosoma (LAMP2B) humana, un elemento regulador y una señal de poliadenilación. El producto está diseñado para administrar en el corazón, mediante perfusión intravenosa, el gen *LAMP2B* humano, que codifica la proteína LAMP2B.

RP-A501 se está desarrollando para tratar la miocardiopatía progresiva causada por mutaciones ligadas al cromosoma X en el gen *LAMP2B*.

No se prevé que la liberación de RP-A501 tenga un impacto medioambiental.

RP-A501 es un vector de AAV recombinante no patógeno que carece de todos los genes virales del AAV y que no puede replicarse ni siquiera en presencia del virus auxiliar, ya que se han eliminado los genes esenciales para la replicación (*rep* y *cap*). El gen de interés se empaqueta dentro de la cápside del AAV9, lo que da lugar a un vector viral recombinante capaz de inducir la expresión de la proteína LAMP2B en los cardiomiocitos, pero que no puede replicarse en las células transducidas.

El AAV de tipo silvestre no ha sido clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE; sin embargo, se ajusta a la definición del grupo 1 de riesgo como aquél

que resulta poco probable que cause enfermedad en el ser humano, tal y como se especifica en la Directiva. Además, al AAV no se le ha asignado ninguna categoría del Comité Asesor sobre Patógenos Peligrosos (ACDP, por sus siglas en inglés); por lo tanto, los vectores de AAV recombinantes que contienen únicamente ITR y ninguna secuencia de ácidos nucleicos potencialmente peligrosa también están clasificados en el grupo/clase 1 o 2 de bioseguridad, dependiendo del Estado miembro. Todos los Estados miembro en los que se va a realizar el protocolo RP-A501-0123 (Alemania, Italia y España) consideran el AAV un agente intrínsecamente del grupo 1 de riesgo.

El principio activo de cada lote de producción se somete a ensayos para detectar la presencia de virus competente para la replicación.

El riesgo de mutagénesis por inserción derivado del AAV recombinante es insignificante.

La solicitud prevista de RP-501 se limita al estudio clínico de fase II en el que se inscribirá a un máximo de 14 pacientes.

La administración se llevará a cabo en el hospital bajo la supervisión de personal cualificado y formado. Todas las actividades relacionadas con la preparación y la administración de la dosis se llevarán a cabo siguiendo un protocolo estricto. Todos los restos del producto y los materiales que hayan estado en contacto con el mismo que se hayan utilizado para la preparación y la administración de la dosis se desactivarán y eliminarán de acuerdo con los procedimientos de los centros como residuos con riesgo biológico.

Tras la administración, se realizará un seguimiento de los pacientes durante 14 días antes de que regresen a casa. La obtención de muestras se llevará a cabo de acuerdo con el protocolo clínico aprobado y los estudios de excreción.

Se prevé una excreción temporal de material genético en los participantes humanos tratados con RP-A501 en niveles similares a los de otras terapias conocidas basadas en el AAV9, y no se espera que ello tenga ningún impacto medioambiental. Se considera poco probable que se produzca una propagación accidental a otras personas, pero, si ocurriera, se limitaría a un lugar concreto. Además, se considera que los niveles del producto en investigación (PEI) en una posible exposición son varios órdenes de magnitud inferiores a la dosis inicial. Además, no se espera que la exposición a un virus no patógeno y sin capacidad de replicación provoque ningún síntoma clínico ni resulte aparente.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): virus de ADN monocatenario
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: AAV9
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: No procede

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí.

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 (especifíquese): en asociación con un huésped humano o primate.

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

5. a) Técnicas de detección

El AAV de tipo silvestre puede detectarse mediante la técnica de PCR dirigida a las

secuencias rep y cap

5. b) Técnicas de identificación

El AAV puede identificarse mediante PCR utilizando cebadores específicos, mediante secuenciación y mediante técnicas inmunológicas desarrolladas para determinar la especificidad serotípica del AAV.

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: Se desconoce el tiempo de generación del AAV de tipo silvestre, ya que solo se replica en presencia del virus auxiliar.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: Igual que arriba

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

No procede

d) Factores que afectan a la reproducción: Presencia del virus auxiliar, como un adenovirus, en la misma célula que el AAV.

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 AAV no forma estructuras que aumenten supervivencia

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Los miembros de la familia de los parvovirus, como el AAV, son virus estables que pueden persistir en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo (se cree que del orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a un amplio intervalo de pH (pH 3-9) y pueden soportar temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). El AAV no forma estructuras de supervivencia. Sin embargo, al igual que todos los virus, el AAV no puede replicarse fuera de una célula huésped. El tratamiento con sustancias como lejía al 10 % destruye las partículas virales en un plazo de 20 minutos.

10. a) Vías de diseminación

El AAV puede transmitirse por contacto directo o indirecto. El AAV puede transmitirse por inhalación, ingestión y, posiblemente, transmisión sexual.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Presencia del virus auxiliar, como un adenovirus, en la misma célula que el 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)

No procede

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El objetivo de la modificación era crear RP-A501, un virus adenoasociado (AAV) recombinante, monocatenario y no replicativo basado en el serotipo 9 del AAV, que contiene los elementos mínimos necesarios para la expresión transgénica, incluyendo las repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV2, un potenciador/promotor, el transgén de ADNc de la isoforma B de la proteína 2 de la membrana asociada al lisosoma (LAMP2B) humana, un elemento regulador y una señal de poliadenilación.

El producto está diseñado para administrar en el corazón, mediante perfusión intravenosa, el gen *LAMP2B* humano, que codifica la proteína LAMP2B.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/> Parcialmente	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquese):	

b) Identidad del vector: Plásmido que contiene un inserto génico.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Producido en células bacterianas.

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

Sí No

Resistencia a los antibióticos

Otras (especifíquense): RNA-OUT sustituye la selección basada en antibióticos por la selección con sacarosa en bacterias. Los vectores plasmídicos con este sistema de selección incorporan y expresan un ARN antisentido RNA-OUT de 150 pb. RNA-OUT reprime la expresión de un marcador de selección negativa (SacB) presente en el cromosoma huésped bacteriano. SacB codifica una levansacarasa, que resulta tóxica en presencia de sacarosa.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: NP

e) Fragmentos que componen el vector: repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV2, un potenciador/promotor, el transgén de ADNc de la isoforma B de la proteína 2 de la membrana asociada al lisosoma (LAMP2B) humana, un elemento regulador y una señal de poliadenilación. El plásmido también contiene un origen bacteriano de replicación, una secuencia de terminación y un marcador de selección RNA-OUT. Las tres últimas secuencias génicas no se transfieren al OMG final.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense):

El vector experimental se construye a partir de las reservas de plásmidos, lote por lote, mediante la cotransfección de células renales embrionarias humanas (HEK) 293T con tres plásmidos:

- Plásmido que contiene un casete de expresión del genoma del vector.
- Plásmido que contiene un constructo de empaquetamiento con el gen *rep* del AAV2 y el gen *cap* del AAV9.
- Plásmido auxiliar de adenovirus que contiene regiones del genoma del adenovirus de tipo 5 que incluyen las funciones de los genes *E2A* y *E4* necesarias para la replicación del AAV en células HEK293T.

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El vector recombinante contiene un potenciador/promotor, un transgén de ADNc de la isoforma B de la proteína 2 de la membrana asociada al lisosoma (LAMP2B) humana, un elemento regulador y una señal de poliadenilación, flanqueados por ITR derivadas del AAV2.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: ITR: virales, basadas en el AAV2 de tipo silvestre. Promotor: Sintético, se incluyen elementos modificados de origen viral, aviar y mamífero. LAMP2B: humana. Elemento regulador: viral. Señal de poliadenilación: de mamíferos.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG ITR del AAV: Necesarias para el ensamblaje del genoma del vector y su empaquetamiento en partículas virales. Promotor: Diseñado para impulsar la expresión génica. Gen <i>LAMP2B</i> : Proteína terapéutica para tratar la enfermedad. Elemento regulador: Elemento regulador postranscripcional. Señal de poliadenilación: Terminación de la transcripción de la proteína LAMP2B.
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/> - Otros (especifíquense): inserto génico con partícula 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	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

En caso afirmativo, especifíquese	
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos <input type="checkbox"/>
	animales <input type="checkbox"/>
	plantas <input type="checkbox"/>
	otros <input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------	-------------------------------------

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: El vector clínico conserva el serotipo AAV9 parental y mantiene la forma icosaédrica de un virión sin envoltura de unos 30 nm de diámetro. No se realizaron modificaciones genéticas en las proteínas de la cápside. Se espera que el vector clínico tenga la misma gama de huéspedes, la misma estabilidad de la cápside, la misma capacidad de supervivencia fuera del organismo huésped y la misma sensibilidad a las condiciones ambientales o a los agentes inactivadores que el AAV9 de tipo silvestre.		

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 vector clínico se construyó para sustituir los genes del AAV parental por el casete de expresión de LAMP2B. El vector resultante no tiene capacidad de replicación debido a la ausencia de los genes virales *rep* y *cap*. El AAV de tipo silvestre necesita la presencia de un virus auxiliar, como el adenovirus humano o el virus del herpes simple, para replicarse. En el caso del AAV recombinante, la replicación solo podría producirse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por un AAV de tipo silvestre y un virus auxiliar, como el adenovirus humano o el virus del herpes simple.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El vector clínico no tiene capacidad de replicarse de forma independiente, ni siquiera en presencia del virus auxiliar, debido a la ausencia de los genes *rep* y *cap* necesarios para el empaquetamiento. En consecuencia, la falta de capacidad de replicación limitará considerablemente la diseminación.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: No se sabe que sea patógeno.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Teniendo en cuenta la estabilidad genética del AAV de tipo silvestre parental y el hecho de que la actividad terapéutica del vector clínico no depende de la actividad replicativa, se espera que el rasgo genético del organismo sea estable.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A No se sabe que el AAV de tipo silvestre ni el vector clínico RP-501 sean patógenos para los seres humanos.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).

F. Información sobre la liberación

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

La liberación se limitará al uso en un ensayo clínico de fase II para evaluar la perfusión de una cápside del virus adenoasociado del serotipo 9 recombinante (rAAV9) que contiene el transgén de la isoforma B de la proteína 2 de la membrana asociada al lisosoma (LAMP2B) humana (RP-A501; AAV9.LAMP2B) en pacientes varones con la enfermedad de Danon.

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 <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
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): Centros participantes previstos: Cirugía y seguimiento (Hospital Sant Joan de Déu, Pg. de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona)
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de liberación (m ²): en la sala de perfusión al paciente, menos de 100 m ² ii) área de liberación más amplia (m ²): farmacia, transporte y sala de perfusión al paciente, menos de 500 m ²
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Ninguna

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Se calcula que la cantidad máxima prevista en el peor de los casos del OMG por centro de investigación clínica es de aproximadamente 8×10^{16} partículas virales totales (PVT).
b. Duración de la operación: La descongelación de los viales tarda unos 90 minutos a temperatura ambiente. La perfusión al paciente dura aproximadamente 1 hora, dependiendo del volumen final. El intervalo de tiempo entre el final de la descongelación y la perfusión es de 4 horas.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El PEI RP-A501 se suministrará al centro de investigación clínica y no está previsto que se almacene durante un periodo prolongado. La dosis será preparada en la farmacia del hospital por personal cualificado y, a continuación, se entregará en el lugar de perfusión designado en un recipiente hermético. Cada centro seguirá los procedimientos y prácticas habituales de almacenamiento, limpieza y gestión de residuos diseñados para manejar material biológico peligroso e infeccioso. Tras la perfusión, se realizará un seguimiento de los pacientes en el centro durante 14 días. Se obtendrán

muestras de sangre y de otro tipo tal y como se describe en el protocolo clínico. El cumplimiento del manual del laboratorio cubre la rotura accidental durante la extracción de una muestra de sangre en el centro. Los métodos para la eliminación o inactivación del OMG al finalizar el período de obtención de muestras se ajustarán a las normas institucionales. En el protocolo se ofrecen recomendaciones para limitar la exposición de los contactos estrechos y de los miembros de la comunidad a la excreción del virus por parte de los vectores. Se indicará a los participantes del ensayo que eviten las actividades que puedan facilitar la transmisión del vector del AAV a través de la saliva (besarse, escupir en recipientes que no sean contenedores de residuos con tapa, beber o comer de recipientes compartidos) hasta que se obtengan al menos dos muestras de saliva negativas consecutivas o hasta que los niveles del vector se hayan estabilizado en niveles bajos o insignificantes tras la perfusión de la terapia en investigación. Los miembros del hogar también deben ser conscientes de ello (por ejemplo, marcando las tazas, los platos y los cubiertos que solo debe utilizar el participante hasta que se obtengan al menos dos muestras de saliva negativas consecutivas o hasta que los niveles del vector se hayan estabilizado en niveles bajos o insignificantes).

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

RP-A501 se administrará en entornos hospitalarios en 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

No se dispone de datos sobre este OMG en concreto. No obstante, a juzgar por los datos clínicos de los demás productos conocidos basados en el serotipo AAV9, se considera que el impacto en el medio ambiente y la salud humana es 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):	Hominidae
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	sapiens
v) Subespecie:	
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)

Los vectores AAV no codifican proteínas que faciliten la integración en el genoma huésped y, en ausencia de la proteína REP, los vectores de rAAV persisten de forma extracromosómica como episomas en células que no se dividen, como los cardiomiocitos

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

No se espera ninguna

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

Sí.	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese:		

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

Ninguno

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: No se espera ninguna.
b) De otros organismos al OMG: No se espera ninguna.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No se espera ninguna.

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 procede

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

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

RP-A501 se administrará mediante perfusión a pacientes varones con la enfermedad de Danon en los que se hayan confirmado variantes patógenas o probablemente patógenas de LAMP2 en el ámbito hospitalario. No se permitirá ninguna otra aplicación del PEI. El seguimiento de los pacientes tras la perfusión se llevará a cabo según se define en el protocolo clínico, tanto para los análisis bioquímicos básicos como para los estudios de excreción. Los niveles de RP-A501 se detectarán mediante PCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se prevé que se produzcan efectos en los ecosistemas.

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

No se prevé la transferencia de material.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

El seguimiento se limitará a la toma de muestras del paciente tras la perfusión, que incluye sangre, saliva, orina y otras muestras, tal y como se define en el protocolo clínico.

Almacén en la farmacia, transporte y sala de perfusión al paciente, inferior a 500 m²

5. Duración del seguimiento

Hasta 3 años a partir de la fecha de la perfusión. Aproximadamente entre 2026 y 2029, dependiendo del calendario final de inscripción de pacientes.

6. Frecuencia del seguimiento

Los participantes recibirán una perfusión del producto de terapia génica RP-A501 el día 0. Durante el seguimiento intenso se recogerán diariamente (día 0 a día 14) muestras de sangre y orina. Los participantes volverán para seguimiento en las semanas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 y en los meses 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60.

En las semanas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 y en los meses 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 se recogerán muestras de sangre.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La reconstitución del PEI se llevará a cabo en condiciones de esterilidad, de conformidad con la normativa local. La reconstitución, la manipulación y la

administración se realizarán utilizando equipo de protección individual. Las medidas higiénicas hospitalarias habituales serán eficaces. La desinfección del centro y la eliminación de residuos se llevarán a cabo de conformidad con la normativa local y con los PNT aprobados.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Eliminación en contenedores especiales para residuos con riesgo biológico; de acuerdo con la normativa interna para la eliminación de residuos con riesgo biológico

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales utilizados (en función de la dosis del paciente según su peso)
Materiales para perfusiones
Guantes, mono o bata de laboratorio.

3. (b) Tratamiento de residuos

Eliminación en contenedores especiales para residuos con riesgo biológico; de acuerdo con la normativa interna para la eliminación de 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

Durante el transporte hasta la cabecera del paciente y en esta, se dispondrá de un kit para derramamientos.

En caso de dispersión imprevista del producto de terapia génica en investigación, se implementarán las medidas de contención y mitigación apropiadas. Los derramamientos accidentales se gestionan mediante restricción inmediata de la zona afectada, uso de equipo de protección individual adecuado y aplicación de desinfectantes validados (p. ej., soluciones a base de hipoclorito de sodio con eficacia demostrada frente a los virus sin envoltura). Los materiales contaminados se recogen y eliminan como residuos con riesgo biológico de acuerdo al procedimiento del centro y a la normativa nacional.

El personal tiene formación en respuesta ante derramamientos y en notificación de incidentes, y toda exposición o liberación se documenta y evalúa para garantizar la implementación de acciones correctoras. Dado que el AAV9 no tiene capacidad de replicación y requiere funciones auxiliares para su propagación, se considera que el riesgo de diseminación medioambiental sostenida es insignificante.

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

Para las superficies, debe restringirse la zona, el personal debe usar equipo de protección individual adecuado y emplear soluciones a base de hipoclorito sódico

para limpiar la superficie. Todos los materiales que entren en contacto con el OMG, incluidos aquellos empleados para limpiar las superficies, deben eliminarse como residuos con riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos de los centros.

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

No procede.

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

No procede.