

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/20/17
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	22/Sep/2020
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I/II de dosis ascendente para evaluar la seguridad y los efectos en los niveles de progranulina de PR006A en pacientes con demencia frontotemporal con mutaciones de progranulina (DFT-GRN).
e) Período propuesto para la liberación:	Marzo de 2021 a Septiembre de 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Prevail Therapeutics, Inc. 430 East 29th Street, Suite 1520 Nueva York, NY 10016 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: AAV9 recombinante	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
<p>El virus adenoasociado (adeno-associated virus, AAV) es un virus de ADN monocatenario con una gran estabilidad genética, según pone de manifiesto el alto grado de conservación de las secuencias de los genes rep y cap de distintos serotipos y genotipos del AAV. Las homologías entre secuencias suelen ser >90 % y >80 % en el caso de los genes rep y cap, respectivamente. El AAV utiliza para la replicación vírica las ADN polimerasas del hospedador que se caracterizan por una elevada fidelidad de polimerización del ADN y actividad exonucleasa de corrección de errores adicional, lo cual se traduce en una tasa de errores de replicación muy baja en comparación, por ejemplo, con las ARN polimerasas utilizadas por los virus de ARN. En apoyo de la estabilidad genética está la observación de que los episomas de ADN provírico de AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente las secuencias rep y cap canónicas esperadas de AAV2. Se cree que se ha producido recombinación homóloga entre los serotipos AAV2 y AAV3, a tenor de un análisis filogenético del virus híbrido AAV2/3. Esta no se ha observado en otros serotipos, lo cual respalda que únicamente en la circunstancia presumiblemente rara de que una célula sea infectada de manera simultánea por dos serotipos diferentes de AAV y un virus colaborador (infección triple) se darían las condiciones adecuadas para que se produjera tal recombinación.</p> <p>Se espera que PR006A sea genéticamente muy estable. La producción del vector en el proceso de fabricación depende de la ADN polimerasa del hospedador, que tiene una tasa de errores baja. El genoma del vector PR006A se analizará mediante secuenciación de cada lote para garantizar que la secuencia sigue siendo idéntica.</p>	

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: FR; BE	

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:

- Estado miembro de la notificación: FR
- Número de la notificación: DUO n° 7511

Utilice los siguientes códigos de país:

Austria AT; Bélgica, BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Países Bajos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

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

PR006A es un vector recombinante no replicativo derivado de un AAV, que contiene un gen de granulina (GRN), que codifica para la proteína progranulina humana, el cual podría ser eficaz para el tratamiento de pacientes con demencia frontotemporal con mutaciones de GRN.

No cabe esperar que la liberación de PR006A descrita en esta solicitud tenga un impacto ambiental negativo por los siguientes motivos:

- Ausencia de patogenicidad del virus parental: A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 90 % de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV.
- OMG sin capacidad de replicación: PR006A es un vector de AAV recombinante no infeccioso, que carece de todos los genes víricos del AAV y que no puede replicarse sin las funciones auxiliares específicas del AAV y las actividades de un virus colaborador. La replicación de PR006A solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora resultase infectada además por un AAV natural y un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple humanos. En caso de producirse la replicación, el único resultado esperado sería un aumento de la síntesis del vector y del AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.
- Riesgo mínimo de transmisión por excreción del vector: La excreción vírica se evaluó en heces y orina en el estudio PRV-2018-028, realizado en primates no humanos (PNH) conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). No hubo ADN de PR006A detectable en ninguno de los grupos de tratamiento en ninguno de los puntos temporales.

La excreción vírica, es decir, la expulsión o secreción de partículas virales que podrían transmitirse a otras personas, se evaluará en muestras de saliva, orina y

heces los días -1 (inicio) y 14, y los meses 1, 2, 3 y 6.

Las partículas del vector PR006A excretadas no tienen capacidad de replicación y se diluyen rápidamente en el ambiente, por lo que su dispersión se encuentra limitada de manera inherente. Además, los posibles riesgos de exposición a PR006A para los seres humanos están basados en la administración sistémica de PR006A. Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de personas distintas de los participantes que reciben PR006A como parte del ensayo clínico no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa ni a problemas de seguridad para los seres humanos. Si la replicación tuviera lugar, el único subproducto que cabría esperar sería la generación de más PR006A. La probabilidad de tal suceso es extremadamente baja.

Aparte de los posibles hospedadores humanos, no se espera que la exposición a PR006A afecte a ningún organismo ajeno a la investigación, ni directa ni indirectamente. El riesgo asociado a la excreción del vector PR006A para los seres humanos y el medio ambiente es, por tanto, de bajo a insignificante.

- Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: El riesgo de mutagénesis por inserción se considera bajo o insignificante, ya que la inmensa mayoría del ADN del vector de AAV recombinante persiste en forma de episoma en lugar de como ADN integrado. En ningún ensayo clínico con AAV hasta la fecha se han descrito casos de mutagénesis por inserción, con más de 2000 pacientes tratados hasta 2019.
- Tropismo histoespecífico del vector y expresión del transgén: Un neurocirujano o radiólogo intervencionista administrará PR006A en dosis única en la cisterna magna por inyección suboccipital. Además, el AAV9 muestra un fuerte tropismo por el tejido neural. Se espera que el vector permanezca concentrado en el encéfalo, seguido del tejido cerebral y muscular. La proteína expresada es idéntica a la proteína endógena. Incluso en caso de expresión en tejidos no diana, esta no provocaría ningún efecto tóxico.
- Riesgo mínimo asociado al transgén: No cabe esperar que la exposición a PR006A tenga efectos nocivos sobre la salud de los seres humanos, otras especies o el medio ambiente. En caso de exposición involuntaria de una persona, es posible que se produzca un incremento de la síntesis de PGRN, sin embargo, no se esperan daños asociados ya que la PGRN no es tóxica. En el OMG no se han introducido genes que codifiquen toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que podrían ser potencialmente perjudiciales.

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 ADNmc
ii) Género: dependoparvovirus
iii) Especie: virus adenoasociado
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: AAV9
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/P
vii) Nombre vulgar: N/P

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 , (especifíquense): En asociación con animales (hospedadores primates)

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

5. a) Técnicas de detección

El AAV puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) con cebadores específicos del genoma del virus.

5. b) Técnicas de identificación

El AAV puede identificarse mediante qPCR con cebadores específicos del genoma del virus. También se puede secuenciar.

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

Información adicional:

El AAV no es patógeno y no se ha clasificado en virtud de 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 carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es ~80 % (European Parliament and of the Council 2000). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE: “un agente biológico que resulta poco probable que cause enfermedad en el hombre”.

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.

No procede

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El AAV es defectuoso en cuanto a la capacidad de replicación; por tanto, el tiempo de generación es variable dependiendo de la presencia o ausencia de un virus colaborador.

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

No procede, PR006A es un vector vírico defectuoso en cuanto a la capacidad de

replicación.		
c) Modo de reproducción	Sexual N/P	Asexual N/P
d) Factores que afectan a la reproducción: La presencia de un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple, promueve la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de viriones. En ausencia de un virus colaborador, el AAV natural carece de capacidad de replicación.		

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo		
i)	endosporas	<input type="checkbox"/>
ii)	quistes	<input type="checkbox"/>
iii)	esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv)	esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v)	esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense) El AAV no forma estructuras de supervivencia	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Los parvovirus, como el AAV, son virus estables que pueden persistir en el ambiente durante períodos prolongados (del orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a una amplia variedad de pH (pH 3-9) y soportan temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). El AAV no forma estructuras de supervivencia. Sin embargo, al igual que todos los virus, la replicación del AAV no puede ocurrir fuera de una célula hospedadora		

10. a) Vías de diseminación

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

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del virus solo es posible en células hospedadoras que hayan sido coinfectadas por un virus colaborador (p. ej., adenovirus o virus del herpes simple).

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 AAV9 recombinante se ha utilizado en todo el mundo en muchos estudios de terapia génica;

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 resultado pretendido de la modificación genética es la generación de un vector de AAV recombinante sin genes víricos, que contenga el gen terapéutico humano para el posible tratamiento de pacientes con demencia frontotemporal y mutaciones de la progranulina.

PR006A contiene un casete de expresión de *GRN*, en el que dicha expresión está controlada por un promotor específico.

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"/>	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 (especifiquense):	
b) Identidad del vector: Un plásmido es la fuente de todo el fragmento de inserción del genoma del vector AAV9 (OGM). Un plásmido separado contiene los genes víricos rep y cap necesarios para la producción de PR006A.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Bacterias, células de mamífero	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Resistencia a los antibióticos <input checked="" type="checkbox"/> Otras, (especifiquense) Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector El ADN del vector plásmido presente en PR006A se limita únicamente al casete de expresión <i>GRN</i> , las dos repeticiones terminales invertidas víricas pequeñas y al elemento promotor para regular la expresión.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor i) transformación <input type="checkbox"/> ii) electroporación <input type="checkbox"/> iii) macroinyección <input type="checkbox"/> iv) microinyección <input type="checkbox"/> v) infección <input type="checkbox"/> vi) otros, (especifiquense) Transducción	

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: La secuencia del casete codifica el gen <i>GRN</i> humano, que está bajo el control de un promotor ubicuo y está flanqueado por repeticiones terminales invertidas.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: El <i>GRN</i> humano es de origen humano. Las otras secuencias del genoma y el promotor son de origen sintético, vírico y mamífero.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG El casete de expresión se limita a los elementos necesarios diseñados para optimizar la expresión de la progranulina humana funcional bajo el control de un promotor ubicuo. Las repeticiones terminales invertidas son necesarias para el empaquetamiento del genoma del vector en la cápside y la formación de concatémeros episómicos en las células transducidas.
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): concatémeros episómicos en las células huésped
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> En caso afirmativo , especifíquense:

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): N/P
iii) Género: homo
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie: <i>sapiens</i>
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar: N/P
ix) Nombre vulgar: Ser 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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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:		
N/P		

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		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

Especifíquese:

El genoma vírico de PR006A se ha modificado de forma significativa en comparación con el virus parental para que carezca de capacidad de replicación. Los genes *rep* y *cap* del AAV se han eliminado, manteniendo solo las secuencias RTI del virus, que son secuencias de ADN no codificantes (<300 pb). Por tanto, PR006A no contiene genes codificantes nativos del AAV.

El AAV natural requiere la presencia de un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple humanos, para replicarse. La replicación de PR006A solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora resultase infectada además por un AAV natural y un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple humanos.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Dado que la replicación de PR006A solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora resultase infectada por dos virus independientes adicionales, a saber, un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o un virus del herpes simple humano, la probabilidad de diseminación es menor que la del AAV natural.

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 natural en seres humanos. No cabe esperar que la introducción del casete de expresión que codifica la PGRN favorezca la aparición de patogenicidad. Por tanto, ni el AAV natural ni PR006A son patógenos ni se espera que lo sean.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus de ADN monocatenario que demuestra un alto grado de estabilidad genética; sobre esta base, se espera que PR006A también sea genéticamente estable. La integridad del genoma del vector se confirma en cada lote del principio activo PR006A que se libera.

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	<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

El AAV no es patógeno y no se ha clasificado en virtud de 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 carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es ~80 %. En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE: “un agente biológico que resulta poco probable que cause enfermedad en el hombre”.

Un gran conjunto de datos generados a lo largo de los últimos 20 años indica que los riesgos para la seguridad asociados a la transferencia génica de AAV son bajos.

Los resultados de la seguridad de PR006A evaluada en modelos preclínicos de eficacia y toxicología no han mostrado efectos adversos con las dosis mayores administradas hasta la fecha. No se prevé ninguna toxicidad a partir del aumento de la PGRN limitado al SNC en portadores de mutaciones de GRN. Además, la experiencia con el vector de AAV9r en seres humanos es relativamente extensa, ya que se ha administrado por vía intravenosa e intratecal (lumbar e intracisternal) en dosis con amplia capacidad de transferencia de genes en el SNC (Hudry and Vandenberghe 2019).

No hay experiencia previa en seres humanos con la administración de un vector diseñado para expresar GRN. Dado que los pacientes con DFT-GRN son portadores de mutaciones heterocigóticas y expresan una cierta cantidad de PGRN normal, el posible riesgo que se produzca una respuesta inmunitaria a la PGRN “natural” sintetizada por las células transfectadas puede considerarse nulo.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:
PR006A se puede detectar por métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando cebadores específicos del genoma del vector.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:
PR006A se puede detectar por qPCR utilizando cebadores específicos del genoma del vector y la identidad puede confirmarse posteriormente mediante secuenciación.

F. Información sobre la liberación

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

La liberación está prevista durante un estudio de fase I/II, de terapia génica con PR006A en pacientes con demencia frontotemporal y mutaciones de la progranulina.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El OMG incompetente para la replicación se administra mediante inyección suboccipital y la diseminación de niveles transitorios/bajos del ADN vectorial es posible. Sin embargo, se ha demostrado que el vector basado en AAV diseminado no es infeccioso.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referenciando proceda):
Lugar 1 Hospital Clínico de Barcelona (41°23'22.24" N, 2°9'7.99" E) Calle de Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Spain
Lugar 2 Hospital Universitario de Donostia (43° 18' 23.56" N, 2° 0' 0.68" O) Paseo Dr. Beguiristain, 109. 20014 San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa. Spain
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): No procede ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede. PR006A se administrará en una única inyección suboccipital en un entorno hospitalario. Por tanto, no está previsto que entre en contacto con biotipos reconocidos ni zonas protegidas.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: La administración de PR006A tendrá lugar únicamente dentro de un entorno

hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni cultivos.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Aunque la dosis se basará en la cohorte del paciente, el vector solo es detectable tras la inyección mediante un análisis por qPCR sensible. Por tanto, la cantidad liberada se considera de baja a indetectable. Se anticipa que la dosis de PR006A sea de entre 1,0 y 2,0 x 10¹⁴ gv como máximo. Las dosis exactas son confidenciales. Está prevista la inclusión de un máximo de 15 pacientes en total y de 4 pacientes en (España).

b. Duración de la operación:

Se espera que el procedimiento de administración completo, incluida la preparación de PR006A, dure menos de 8 h.

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

PR006A se enviará a los centros del estudio de acuerdo con las recomendaciones tipo para el transporte de materiales de riesgo biológico. PR006A será almacenado, preparado y administrado por profesionales médicos formados, en un entorno hospitalario, solo a pacientes que cumplan los criterios de inclusión del ensayo clínico PRV-FTD101. El personal desechará los residuos contaminados como residuos biológicos peligrosos. El uso de agujas se reducirá al mínimo.

PR006A es un producto en investigación (PEI) y será liberado por una persona cualificada (PC) ubicada en un Estado miembro de la UE para uso en ensayos clínicos, tras haber cumplido las especificaciones definidas en cuanto a calidad y seguridad del medicamento para administración a seres humanos de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico. Además, se utilizará conforme al protocolo del ensayo clínico aprobado por las autoridades sanitarias y los comités de ética del país en el que vaya a realizarse el ensayo. Por este motivo, la cadena de suministro del PEI y su gestión en el centro están reguladas en el marco de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes nacionales, las directrices aplicables y las instrucciones del promotor en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y destrucción del PEI. En el Manual de farmacia/PEI del ensayo clínico y el material de formación facilitado a los centros de investigación se proporcionan instrucciones sobre el uso, la conservación y la destrucción del PEI al personal de farmacia y clínico. También incluirán instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta la contabilidad final y su destrucción o devolución. Asimismo, se describen los procesos exigidos para gestionar y documentar cualquier problema, por ejemplo, las desviaciones de las temperaturas de envío o de conservación, así como para notificar las reclamaciones técnicas sobre el medicamento. En caso de que se produzca una alteración de la integridad del envase y/o de la conservación, o en caso de producirse un vertido accidental en el centro o durante el

transporte/conservación, los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente de PR006A y los riesgos para el personal se consideran insignificantes. PR006A será manipulado exclusivamente por el personal cualificado designado y, en caso de que se produzca un derrame, el medicamento no es patógeno y carece de capacidad de replicación, por lo que la dispersión de PR006A y los riesgos para el medio ambiente o el personal serían limitados (las instrucciones sobre cómo actuar en caso de vertido accidental se proporcionan en el manual de farmacia).

Los vectores de AAV recombinantes carecen de capacidad de replicación y no se espera que supongan un riesgo de transmisión.

Los pacientes recibirán PR006A en una única inyección suboccipital en la cisterna magna. Tras la inyección intracisternal, los pacientes permanecerán en observación durante un mínimo de 24 horas en un entorno hospitalario hasta que estén totalmente recuperados, antes de recibir el alta hospitalaria una vez completadas las evaluaciones de la visita. Es posible que se hospitalice al paciente en más ocasiones dependiendo de su estado clínico y del criterio del investigador. Además, en este ensayo clínico se evaluará la excreción del vector vírico. Esta evaluación indicará cuándo cesa la excreción del vector a través de los fluidos corporales. Dado que PR006A carece de capacidad de replicación, las partículas del vector excretadas no pueden multiplicarse y, por tanto, la dispersión del OMG se encuentra limitada de manera inherente.

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

No procede. La administración de PR006A tendrá lugar únicamente 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

No procede. No se han realizado ensayos clínicos previos con PR006A. PR006A ha sido bien tolerado y no se han detectado alertas de seguridad importantes en estudios en ratón y PNH. En seres humanos, se espera que el grado de excreción vírica en los líquidos y secreciones sea bajo.

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

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

PR006A es un medicamento de terapia génica (MTG) que está en fase de desarrollo para el tratamiento de la demencia frontotemporal con mutaciones de la progranulina. Está constituido por un AAV recombinante sin capacidad de replicación que codifica una versión del gen GRN con codones optimizados que está bajo el control regulador del promotor. Se espera que la expresión de GRN funcional en las células del sistema nervioso central (SNC) restaure la concentración de PGRN, la función lisosómica y la supervivencia neuronal. Por tanto, el medicamento se ha diseñado como tratamiento para la DFT-GRN.

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

Las personas distintas de los participantes tratados con el medicamento no estarán expuestas a concentraciones de PR006A que puedan representar un posible riesgo. Los posibles riesgos de la exposición a PR006A están basados en su administración. Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de organismos distintos de los participantes que reciben PR006A como parte del ensayo clínico no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa ni a posibles riesgos para la seguridad en seres humanos. Puesto que PR006A tampoco tiene capacidad de replicación, cabe esperar una eliminación rápida del vector de cualquier organismo no diana sin causar ningún efecto perjudicial. Aparte de los posibles hospedadores humanos, no se espera que la exposición a PR006A afecte a ningún organismo ajeno a la

investigación, ni directa ni indirectamente.

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: Dado que PR006A es incapaz de replicarse, no puede producirse selección posterior a la liberación.		

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

Puesto que PR006A es incapaz de replicarse, no se espera que se disemine al ambiente en un grado significativo ni que se establezca en ningún ecosistema.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG – No Procede

i) Orden y taxón superior (animales): N/P
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: N/P
iv) Especie: N/P
v) Subespecie: N/P
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar N/P
ix) Nombre vulgar: N/P

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:
se espera que el genoma del vector PR006A sea transferido a las células neurales encefálicas de los pacientes. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas de vector PR006A presentes en el interior de las células de los pacientes sean episómicos en lugar de estar integrados en el ADN de las células hospedadoras. Dado que PR006A carece de capacidad de replicación y únicamente se espera que se excrete a través de los líquidos y secreciones corporales de los participantes del ensayo clínico en un grado limitado, se

considera improbable la transmisión y transferencia génica a organismos distintos de los participantes del ensayo.

b) De otros organismos al OMG:

Puesto que las únicas secuencias del virus que permanecen en el vector son las RTI, que representan solo el 6 % de la secuencia del vector final, la probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que pudiera dar lugar a variantes del OMG se ve enormemente reducida.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Aunque la recombinación entre PR006A y un AAV natural para dar lugar a un genoma del vector híbrido que contuviera tanto el transgén como los genes rep y cap del AAV sigue siendo una posibilidad teórica, una molécula de este tipo, incluso si se generase en una célula, no podría replicarse a menos que también hubiera un adenovirus/virus del herpes colaborador presente. Además, dicho genoma híbrido sería demasiado grande para empaquetar el ADN híbrido en una partícula de AAV. El AAV posee un límite de empaquetamiento de aproximadamente 5 kb (Wu, Yang, and Colosi 2010) y sería previsible que una molécula híbrida con los genes rep-cap más el casete de expresión de GRN superase este límite. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica del AAV natural a PR006A se consideran insignificantes.

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 de este tipo con PR006A.

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

No se conoce ni cabe prever que PR006A pueda influir en procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se vigilará estrechamente la excreción del vector. Otros métodos para vigilar los efectos de PR006A consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de PR006A en líquidos y secreciones corporales tras su administración se determinará mediante qPCR. No está previsto realizar ninguna otra monitorización del medio ambiente ni de receptores no intencionados, ni tampoco se considera necesario.

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

La transferencia del genoma del vector a los participantes del ensayo clínico se detectará mediante qPCR y la actividad se evaluará mediante variables de relevancia clínica y análisis bioquímicos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede; únicamente se utilizarán técnicas de vigilancia en relación con la excreción del vector en los líquidos corporales de los pacientes.

5. Duración del seguimiento

La excreción del vector se evaluará los días -1 (inicio) y 14, y los meses 1, 2, 3 y 6. Las evaluaciones de la seguridad y la eficacia se llevarán a cabo durante todo el ensayo clínico.

6. Frecuencia del seguimiento

La diseminación del virus se evaluará los días -1 (inicio) y 14, y los meses 1, 2, 3 y 6. Las evaluaciones de la seguridad y la eficacia se llevarán a cabo durante todo el ensayo clínico, tal y como se indica en el protocolo clínico.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Toda superficie expuesta al OMG se descontaminará utilizando un viricida adecuado, por ejemplo, una dilución de lejía 1:10 durante 10 minutos. Antes de su eliminación, los materiales de desecho deberán descontaminarse mediante autoclavado, irradiación, incineración o sustancias químicas parecidas a las utilizadas en caso de derrames. Todos los materiales se deben descontaminar de acuerdo con el protocolo recomendado en el centro.

Este proceso se debe comentar con el responsable local de seguridad y salud

ambiental y/o con el comité de bioseguridad antes de la recepción de PR006A en el centro, para contar con el plan y los suministros adecuados.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los materiales desechables utilizados en la preparación y administración del OMG que puedan haber estado en contacto con PR006A se descontaminarán antes de su eliminación (ya sea mediante autoclavado o tratamiento con un desinfectante químico adecuado eficaz frente a AAV y/o incineración). Los desechos líquidos se descontaminarán con un desinfectante químico adecuado o un autoclave.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Viales usados del PEI que contienen PR006A
- Materiales utilizados para la preparación y administración del medicamento del estudio, p. ej., equipo de administración intracisternal, jeringas y agujas.
- Equipo de protección personal, p ej., guantes.

3. (b) Tratamiento de residuos

Véase el tratamiento posterior a la liberación I.2.

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 libere accidentalmente el contenido de un vial de PR006A y de que entre en contacto con materiales de transporte o superficies de la farmacia/hospital, el vertido deberá descontaminarse y eliminarse de acuerdo con las prácticas del centro utilizando desinfectantes eficaces contra AAV. Como mínimo, el proceso comportará la contención inicial del vertido, la recogida del vertido con material absorbente y la limpieza minuciosa de las superficies contaminadas con los compuestos apropiados que desactiven PR006A. Los vertidos de mayor tamaño requerirán que el personal no esencial desaloje el área afectada. Se notificarán las situaciones de emergencia de forma inmediata. Las labores de limpieza solo deben ser realizadas por personal formado.

Se recomendará al personal que proceda con precaución al manipular los tubos y que reduzca al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos institucionales pertinentes.

En caso de contacto accidental de PR006A con la piel, los ojos o la ropa, el personal seguirá los procedimientos institucionales para la gestión del material de riesgo biológico e informará al promotor inmediatamente.

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

Toda superficie expuesta al OMG se descontaminará utilizando un viricida adecuado, por ejemplo, una dilución de lejía 1:10 durante 10 minutos. Todos los materiales se deben descontaminar de acuerdo con el protocolo recomendado en el centro.

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 de PR006A tendrá lugar únicamente dentro de un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo y la descontaminación no será necesaria.

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

El personal seguirá las instrucciones descritas en el Manual de Farmacia para el manejo y eliminación del OMG. El OMG se eliminará como residuo biológico peligroso. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre la gestión de los incidentes relacionados con PR006A en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal que se incluyen en la documentación presentada. Se supervisará estrechamente a todos los pacientes para detectar reacciones adversas durante este ensayo clínico. Un comité independiente de vigilancia de datos (CIVD) será responsable de supervisar los datos de la seguridad del ensayo clínico.

Bibliografía:

European Parliament and of the Council. 2000. 'Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work,'

Hudry E, Vandenberghe LH. Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: A clinical reality. *Neuron*. 2019;101(5):839-62