

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/21/27
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	05/Octubre/2021
d) Título del proyecto:	Estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de fordadistrogen movaparvovec (PF 06939926) para el tratamiento de participantes varones no deambulantes con distrofia muscular de Duchenne.
e) Período propuesto para la liberación:	Septiembre 2022 – Diciembre 2024

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, Nueva York, NY 10017, 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 de virus adenoasociado recombinante obtenido a partir del serotipo AAV9 natural

c) 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 con una gran estabilidad genética, según pone de manifiesto el elevado grado de conservación de las secuencias de los genes rep y cap de distintos serotipos y genovares 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 huésped 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; sin embargo, 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.

Se espera que el fordadistrogén movaparvovec (PF-06939926) sea genéticamente muy estable. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda hebra del genoma del vector dependen de la ADN polimerasa del huésped, lo cual se traduce en una tasa de errores de replicación del ADN muy baja. El genoma del vector fordadistrogén movaparvovec se analizará mediante qPCR específica antes de su liberación. También se secuenciarán los lotes de prueba para confirmar la ausencia de cambios.

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: BE, DE, NL, IT, CH, GB y FR	

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: BE y ES - Número de la notificación: B/BE/20/BVW4; B/ES/20/08	

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: - Estado miembro de la notificación: US; IL; RU; CH; KR; TW; GB - Número de la notificación: No aplicable	

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

<p>Fordadistrogén movaparvovec es un vector recombinante sin capacidad de replicación derivado de un virus adenoasociado que contiene una versión miniaturizada del gen de la distrofina humana (minidistrofina), que puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.</p> <p>No cabe esperar que la liberación de fordadistrogén movaparvovec que se describe en esta solicitud tenga un impacto ambiental negativo, ni tampoco en la población de pacientes, por los siguientes motivos:</p> <ol style="list-style-type: none"><u>Ausencia de patogenicidad del virus parental y el OMG:</u> A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 80 % de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV. Las modificaciones que han llevado a la producción del OMG no han aumentado la patogenicidad (véase el punto 6 a continuación).<u>OMG sin capacidad de replicación:</u> Fordadistrogén movaparvovec es un vector de AAV recombinante no patógeno, que carece de todos los genes víricos del AAV y que no puede replicarse sin las funciones auxiliares específicas del AAV y la actividad de un virus colaborador. La replicación de fordadistrogén movaparvovec solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped resultase infectada por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple humano. En caso de producirse la replicación, los únicos productos esperados serían fordadistrogén movaparvovec y el AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.
--

3. Riesgo mínimo de transmisión por excreción del virus:

Fordadistrogén movaparvovec carece de capacidad de replicación y no cabe esperar que sobreviva, se multiplique o se disperse si se eliminara intacto del paciente tratado. Las terapias génicas basadas en AAV se excretan a través de los líquidos y secreciones corporales. Los resultados preliminares de los análisis en curso hasta el momento muestran que la mayor concentración del genoma del vector vírico se detecta en sangre completa con niveles máximos medios (\pm DE) de $5,85 \text{ E}+11$ ($\pm 0,751 \text{ E}+11$) vg/ml. La media de la concentración máxima (\pm DE) del genoma del vector vírico es de $14,9 \text{ E}+7$ ($12,0 \text{ E}+7$) vg/ml en saliva y de $10,7 \text{ E}+5$ ($\pm 6,56 \text{ E}+5$) vg/ml en orina. Los niveles máximos del genoma del vector se producen normalmente durante la primera semana en sangre completa, saliva y orina, seguidos de un descenso constante. Los niveles del genoma del vector disminuyen hasta niveles indetectables más rápidamente en la saliva y la orina, mientras que la sangre completa fue la más lenta para eliminar el vector vírico.

La carga vírica excretada a través de los líquidos corporales es baja, en comparación con la dosis necesaria para lograr una expresión génica detectable en seres humanos.

En el estudio C3391002, las parejas sexuales de los participantes del estudio pueden exponerse al material vírico potencialmente presente en el semen y podrían desarrollar anticuerpos contra fordadistrogén movaparvovec. Aunque el riesgo de dicha exposición se considera bajo, las parejas de los participantes del estudio deben protegerse utilizando métodos anticonceptivos. Por lo tanto, los participantes del estudio C3391002 que, en opinión del investigador, sean sexualmente activos son aptos para participar si aceptan abstenerse de donar esperma y se abstienen de mantener relaciones sexuales o aceptan usar un preservativo al participar en cualquier actividad que permita el paso de la eyaculación a otra persona durante todo el estudio. Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de personas distintas de los participantes del estudio no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa en los seres humanos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no se espera que la exposición a fordadistrogén movaparvovec afecte a ningún organismo ajeno a la investigación, ni directa ni indirectamente. El riesgo asociado a la excreción vírica de fordadistrogén movaparvovec para los seres humanos y el medio ambiente es, por tanto, insignificante.

4. Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción:

Los vectores de AAV se llevan utilizando más de 2 décadas en ensayos clínicos sin evidencia de neoplasia como consecuencia de la terapia génica. Los datos obtenidos en ratones, perros, primates no humanos y seres humanos indican que la integración de vectores de AAV en el genoma del huésped es un suceso raro, y que la mayoría de los vectores son asimilados en episomas. A diferencia de los vectores retrovíricos, que codifican proteínas víricas para crear roturas bicatenarias, cuando se produce la integración de los AAV, esta tiene lugar en roturas cromosómicas preexistentes. La incidencia infrecuente de hepatocarcinoma identificada en ratones neonatos se considera específica de especie en ratones y solo se observa en neonatos

(Srivastava1 y Carter, 2017). Teniendo en cuenta el tropismo tisular del AAV9 y los resultados de los estudios preclínicos, el mayor potencial de integración, si esta ocurre, se encuentra dentro de los hepatocitos. Aunque se han notificado casos infrecuentes de integración del vector en un entorno de ensayo clínico, no se han notificado casos de mutagénesis por inserción asociada a la terapia génica con VAA.

5. Expresión del transgén histoespecífica:

Fordadistrogén movaparvovec muestra un fuerte tropismo por el hígado y los músculos esquelético y cardíaco tras la administración i.v. La expresión del transgén de fordadistrogén movaparvovec es estimulada por un promotor específico del músculo. La transducción de células distintas de las musculares no debería dar lugar a la expresión del transgén.

6. Riesgo mínimo asociado al transgén:

El vector vírico no contiene secuencias víricas, excepto las RTI, que facilitan la expresión del transgén y no conducen a la producción de proteínas ni partículas del virus ni a la replicación del ADN. En un estudio exhaustivo de toxicidad (dosis única en ratas) no se demostró ningún efecto tóxico de fordadistrogén movaparvovec con la dosis prevista. La proteína codificada por el transgén es una versión acortada de una proteína de origen natural y, por tanto, es improbable que sea tóxica para los seres humanos u otros organismos. En el OMG no se han introducido genes que codifiquen toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que podrían ser potencialmente perjudiciales. Con la administración de fordadistrogén movaparvovec a los seres humanos, las únicas proteínas extrañas a las que estará expuesto el sistema inmunitario son las proteínas de la cápside del virus.

7. Riesgo mínimo asociado a las respuestas inmunitarias de los pacientes:

Los pacientes recibirán corticoesteroides para minimizar la respuesta inmunitaria a las proteínas de la cápside vírica. Se supervisará estrechamente a los pacientes, especialmente en las primeras semanas después del tratamiento, cuando existe el mayor riesgo de que se produzca una respuesta inmunitaria.

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 (huéspedes 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 identificar mediante secuenciación.

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

Información adicional: El AAV natural 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 de hasta ~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).

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 se replica solo en presencia de un virus colaborador. Por tanto, su 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: El AAV se

<p>replica solo en presencia de un virus colaborador. Por tanto, su tiempo de generación es variable dependiendo de la presencia o ausencia de un virus colaborador</p>	
c) Modo de reproducción	<p>Sexual N/P <input type="checkbox"/> Asexual N/P <input type="checkbox"/></p>
<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 partículas víricas. En ausencia de un virus colaborador, el AAV natural carece de capacidad de replicación. Hay que señalar que el OMG final, fordadistrogén movaparvovec, no tiene capacidad de replicación, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, debido a la eliminación de los genes virales rep y cap.</p>	

9. Capacidad de supervivencia

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p>	
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
<p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>Los miembros de la familia de 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 un intervalo amplio 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 huésped. El tratamiento con sustancias como el hipoclorito de sodio al 10 % destruirá las partículas víricas en 20 minutos.</p>	

10. a) Vías de diseminación

<p>El AAV puede transmitirse a través del contacto directo o indirecto. El AAV puede</p>
--

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 huéspedes que hayan sido coinfectadas por un virus colaborador (p. ej., adenovirus o virus del herpes simple). Hay que señalar que el OMG final, fordadistrogén movaparovec, no tiene capacidad de replicación, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, debido a la eliminación de los genes virales rep y cap.

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)

Ya se ha notificado la liberación de fordadistrogén movaparovec en Bélgica, y España

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 previsto de la modificación genética era generar un vector de AAV recombinante carente de genes víricos y por lo tanto incompetente para la replicación, que tuviera la capacidad de encapsidar la secuencia del transgén que codifica la minidistrofina. La introducción mediante un OMG del transgén de la minidistrofina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne puede compensar la falta de distrofina de los pacientes.

Fordadistrogén movaparovec contiene un gen que codifica una variante acortada, pero funcional, del gen de la distrofina humana. La expresión depende de un promotor específico del músculo esquelético y cardíaco. En los estudios de biodistribución de fordadistrogén movaparovec en animales se observó que la transferencia génica era predominante en el músculo esquelético, el corazón y el tejido hepático.

Cabe esperar que la administración de fordadistrogén movaparovec dé lugar a la expresión del transgén de minidistrofina y mejore el estado de los sujetos del estudio

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 (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Plásmido con genoma del vector (pAAV-OptiDys)	
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, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina	

e) Fragmentos constituyentes del vector

El genoma del vector comprende un promotor sintético específico del músculo esquelético y del músculo cardíaco, un transgén que codifica los dominios funcionales esenciales del gen de la distrofina humana y una señal de poliadenilación, flanqueados por repeticiones terminales invertidas (RTI) de AAV. Solo el genoma del vector está presente en el OMG final. Además, el vector plasmídico contiene un origen de replicación bacteriano y el gen de resistencia a la kanamicina para permitir la propagación del plásmido en *E. coli*. Estos dos elementos no son transferidos 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) Transfección de células de mamífero con un plásmido que contiene el genoma del vector, un plásmido de empaquetamiento y un plásmido auxiliar, lo que da lugar a la producción de partículas del vector recombinante.

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

- a) Composición del fragmento de inserción: El genoma del vector consta de un promotor sintético, un transgén que codifica los dominios funcionales esenciales del gen de la distrofina humana y una señal de poliadenilación, flanqueados por repeticiones terminales invertidas (RTI) del AAV

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

Promotor sintético: Mus musculus, modificado y sintetizado químicamente

Gen que codifica los dominios funcionales del gen de la distrofina humana: Homo sapiens

Señal de poliadenilación: Bos Taurus

RTI: AAV2

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

Promotor sintético: dirigido específicamente a estimular la expresión génica en el músculo esquelético y cardíaco.

Dominios funcionales esenciales del gen de la distrofina humana (minidistrofina): La transferencia génica podría ser eficaz para el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne, dado que la enfermedad está causada por mutaciones en el gen dmd que afectan a la expresión o la actividad de la distrofina.

Señal de poliadenilación: finaliza la transcripción del gen de la minidistrofina.

RTI de AAV: Secuencias de repetición terminal invertida (RTI) necesarias para la síntesis de ADN de la segunda hebra de ADN necesaria para la expresión génica

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): genoma vírico de ADNmc

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): N/P
iii) Género: <i>Homo sapiens</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecie: N/P
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 <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: 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 fordadistrogén movaparvovec 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 sustituido por un casete de expresión eucariótico manteniendo las secuencias RTI del virus, que son secuencias de ADN no codificantes (<300 pb). Por lo tanto, fordadistrogén movaparvovec no contiene genes víricos codificantes naturales.

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 fordadistrogén movaparvovec solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped resultase infectada por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple humano.

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 fordadistrogén movaparvovec solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped resultase infectada por dos virus independientes, 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 minidistrofina dé como resultado la aparición de patogenicidad. Por tanto, ni el AAV natural ni fordadistrogén movaparvovec son patógenos ni se espera que lo sean. Se espera que la eliminación de los genes víricos en la fabricación del vector reduzca aún más el riesgo de patogénesis

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus de ADN monocatenario que muestra un alto grado de estabilidad genética. De acuerdo con ello, se espera que fordadistrogén movaparvovec también sea genéticamente estable. Se ha confirmado la integridad del genoma del vector.

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

El VAA no es patógeno y no se ha clasificado de acuerdo con 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 de hasta ~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 aproximadamente, en más de 2400 pacientes (clinicaltrials.gov a fecha de junio de 2021) indica que los riesgos para la seguridad asociados a la transferencia génica de AAV son insignificantes

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Fordadistrogén movaparvovec puede detectarse mediante qPCR

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Fordadistrogén movaparvovec puede identificarse mediante qPCR y secuenciación

F. Información sobre la liberación

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

Estudio en fase III de terapia génica con fordadistrogén movaparvovec en sujetos varones con distrofia muscular de Duchenne

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 checked="" 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):	
Centro 1	Hospital Sant Joan de Déu (41°23'03"N 2°06'07"E) Passeig Saint Joan de Déu, 2 08950 Esplugues de Llobregat. España
Centro 2:	Hospital Universitario Vall d'Hebrón (41°25'41"N 2°08'32"E) Paseo de la Vall d'Hebron, 119-129 08035, Barcelona. España
Centro 3	Hospital Universitario La Paz (40°28'51"N 3°41'14"O) P.º de la Castellana, 261, 28046 Madrid. España
b) Área del lugar (m ²):	
i) lugar real de la liberación (m ²): No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque fordadistrogén movaparvovec se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico	
ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque fordadistrogén movaparvovec se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.	
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede. Fordadistrogén movaparvovec se administrará una sola vez mediante una única infusión intravenosa en el ámbito 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 fordadistrogén movaparvovec tendrá lugar únicamente dentro de un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo.	

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La dosis de fordadistrogén movaparvovec dependerá del peso y se prevé que sea de $2E+14$ vg/kg. Se prevén aproximadamente 108 pacientes en total, 10 seleccionados y 6 aleatorizados en España.</p>
<p>b. Duración de la operación: Para cada sujeto, el estudio durará aproximadamente 5 años a partir del día de la administración intravenosa (i.v.) de fordadistrogén movaparvovec. El tratamiento con fordadistrogén movaparvovec se administrará solo una vez y el resto del estudio servirá para observar los efectos del tratamiento. Se prevé que el estudio en su totalidad (desde el consentimiento escrito del primer sujeto hasta el final de la participación del último sujeto en España) dure aproximadamente 8 años incluido el período de seguimiento en España</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Fordadistrogén movaparvovec se enviará a los centros del estudio de acuerdo con las recomendaciones tipo para el transporte de materiales de riesgo biológico. Fordadistrogén movaparvovec 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 C3391002. El personal seguirá las políticas de eliminación de residuos conforme a los requisitos de cada centro para desechar los materiales auxiliares utilizados en la preparación y administración del OMG. El uso de agujas se reducirá al mínimo.</p> <p>Fordadistrogén movaparvovec es un medicamento en investigación (MI) y será liberado por una persona cualificada (PC) ubicada en un Estado miembro de la Unión Europea 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 y 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 MI y su gestión en el centro están reguladas en el marco de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes nacionales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y devolución del MI. En el manual del medicamento en investigación (MI), una ficha técnica para la manipulación del MI, y el material de formación que se encuentra en los centros se proporcionan instrucciones sobre el uso, conservación y destrucción del MI al personal de farmacia y clínico. También incluyen instrucciones para documentar el control del MI desde el momento de su recepción en el centro del estudio hasta la contabilidad final y su destrucción. 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 del OMG y los riesgos para el personal se consideran insignificantes. El OMG será manipulado exclusivamente por el personal cualificado designado</p>

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 y los riesgos para el medio ambiente o el personal serían limitados.

Los pacientes recibirán fordadistrogén movaparvovec una sola infusión i.v. en un entorno clínico y permanecerán en el centro de la infusión o en el centro del estudio durante al menos 6 horas después de la finalización de la infusión para supervisar la seguridad. Dado que fordadistrogén movaparvovec carece de capacidad de replicación, las partículas víricas 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 fordadistrogén movaparvovec 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

Se ha administrado fordadistrogén movaparvovec a ratones, ratas (WT y con DMD por genosupresión) y perros.

Con respecto a la exposición ambiental, incluso si el vector fuera infeccioso, no se espera que la exposición a la cantidad de vector presumiblemente excretada provoque un nivel de transfección de relevancia biológica. Esta suposición se basa en que la cantidad de vector excretado se prevé que sea varios ordenes de magnitud inferior a la dosis mínima eficaz identificada durante los estudios de búsqueda de dosis y en que la administración efectiva es por vía intravenosa. La escasa cantidad de partículas del vector quedaría inactivada por el sistema de defensa de la piel frente a los virus y su función como barrera física contra las infecciones. Por tanto, no se espera que la reducida cantidad de vector excretada durante un período relativamente corto de tiempo vaya a representar un problema para la seguridad de la población general ni para el medio ambiente.

Las parejas de los participantes del estudio puede que se expongan al material vírico potencialmente presente en el semen y podrían desarrollar anticuerpos contra fordadistrogén movaparvovec. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no se espera que la exposición a fordadistrogén movaparvovec afecte a ningún organismo ajeno a la investigación, ni directa ni indirectamente. El vector no tiene capacidad de replicación y no cabe esperar que sobreviva, se multiplique ni se disperse después de su liberación durante el ensayo clínico propuesto.

En la actualidad se está investigando fordadistrogén movaparvovec en un estudio primero en humanos en fase Ib (C3391001) con un máximo de 35 pacientes y en un estudio en fase III controlado con placebo (C3391003) en el que se prevé aleatorizar al menos a 99 participantes. No se dispone de datos sobre la transmisión

involuntaria a personas sanas o efectos adversos en el medio ambiente.

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 sapiens
iv) Especie:	Homo sapiens
v) Subespecies:	N/P
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)

<p>Fordadistrogén movaparvovec contiene un gen que codifica una proteína de distrofina humana acortada. AAV9 tiene un fuerte tropismo por el músculo esquelético y cardíaco y otros tejidos. La expresión está estimulada por un promotor específico del músculo, encapsulado en una cápside de AAV9. Cabe esperar que la administración de fordadistrogén movaparvovec dé lugar a la expresión del transgén principalmente en el tejido muscular cardíaco y esquelético.</p> <p>La transferencia génica de los dominios funcionales esenciales de la distrofina humana podría ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, dado que la enfermedad está causada por mutaciones en el gen dmd que afecta a la expresión o la actividad de la distrofina</p>

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

<p>Las personas distintas de los participantes tratados con el medicamento no estarán expuestas a concentraciones de fordadistrogén movaparvovec que puedan representar un posible riesgo. Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de organismos distintos de los participantes que reciben fordadistrogén movaparvovec como parte del estudio no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa ni a posibles riesgos para la seguridad. Puesto que fordadistrogén movaparvovec tampoco tiene capacidad de replicación, <u>cabe esperar una eliminación rápida del vector de cualquier organismo que no sea</u></p>
--

objeto de la investigación sin causar ningún efecto perjudicial. Además, la expresión del transgén está diseñada para que se produzca únicamente en el tejido muscular esquelético y cardíaco. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no se espera que la exposición a fordadistrogén movaparvovec 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 fordadistrogén movaparvovec 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 fordadistrogén movaparvovec es incapaz de replicarse, no cabe esperar 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

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 fordadistrogén movaparvovec sea transferido a los tejidos celulares de los pacientes. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas del vector fordadistrogén movaparvovec presentes en el interior de las células de los sujetos sean episómicos en lugar de quedar integrados en el ADN de las células huéspedes. Dado que fordadistrogén movaparvovec carece de capacidad

de replicación y únicamente se espera que se excrete a través de los líquidos corporales de los sujetos del estudio en un grado limitado (puede ver más información sobre la excreción en la sección A.7.3 anterior), se considera improbable la transmisión y transferencia génica a organismos distintos de los sujetos del estudio.

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 6,5 % 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. No se espera que el ADN de ningún organismo pueda transferirse a los episomas víricos e incorporarse al genoma de fordadistrogén movaparvovec.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Aunque la recombinación entre fordadistrogén movaparvovec 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 estuviera presente un adenovirus/virus del herpes colaborador. 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 y Colosi 2010) y sería previsible que una molécula híbrida con los genes rep-cap más el casete de expresión de la minidistrofina superase con creces este límite, con ~9 kb. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica del AAV natural a fordadistrogén movaparvovec 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 fordadistrogén movaparvovec

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

No se conoce ni cabe prever que fordadistrogén movaparvovec pueda influir en procesos biogeoquímicos

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Los métodos para vigilar los efectos de fordadistrogén movaparovec consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia de los pacientes tratados.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede.

Se prevé que la información sobre la excreción de vectores víricos recogida de un estudio preclínico, así como de los estudios clínicos, C3391001 y C3391003, proporcione una caracterización definitiva del perfil de excreción viral de fordadistrogén movaparovec (ver también la sección A.7.3 anterior). Por lo tanto, no se monitorizará la excreción en el estudio C3391002.

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

La transferencia del genoma del vector a los sujetos del estudio podrá detectarse mediante qPCR

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede

5. Duración del seguimiento

Las evaluaciones de la seguridad y la eficacia se llevarán a cabo durante todo el ensayo clínico.

6. Frecuencia del seguimiento

Véase la sección anterior H.5

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies contaminadas con PF-06939926 se desinfectarán con un desinfectante adecuado, como hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente. El tiempo mínimo de contacto requerido con PF-06939926 es de 20 minutos para el hipoclorito de sodio al 10 % o según se indique en la ficha técnica de una solución descontaminante alternativa equivalente. Una vez transcurrido este tiempo de contacto, la zona puede limpiarse de acuerdo con los procedimientos del centro sanitario en el que se realiza el ensayo clínico. 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 PF-06939926 en el centro, a fin de contar con el plan y los suministros adecuados.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales sin usar deben conservarse en las condiciones de almacenamiento exigidas (-90 °C a -60 °C); los viales usados/parcialmente usados pueden desecharse en el centro conforme a los requisitos locales. Los materiales desechables utilizados en la preparación y administración del OMG que puedan haber estado en contacto con PF-06939926 se descontaminarán (ya sea mediante autoclave o tratamiento con un desinfectante químico adecuado eficaz frente a AAV) antes de su eliminación y/o serán incinerados. Los residuos líquidos se descontaminarán con un desinfectante químico adecuado o con autoclave. Los desinfectantes que son eficaces contra el AAV son el hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Residuos de vial cerrado transparente de 10 ml que contiene fordadistrogén movaparovec. El número de viales de fordadistrogén movaparovec necesarios por paciente depende del peso corporal del paciente.
- Materiales utilizados para la preparación y administración del medicamento del estudio, p. ej., bolsa de solución salina, equipo de administración intravenosa, 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

Los procedimientos relacionados con el uso de todos los lotes de fordadistrogén movaparovec se describen en la Ficha de datos de seguridad del material (MSDS) específica de cada componente. Además, se proporcionarán el Manual del MI y la Ficha técnica para la manipulación del MI al personal del centro, para la gestión y eliminación de fordadistrogén movaparovec, los cuales deberá seguir todo el personal responsable de transportar, preparar, administrar y eliminar el medicamento fordadistrogén movaparovec o el equipo/material desechable que haya entrado en contacto con el producto designado para su uso en el estudio clínico. Tabla 1 muestra un resumen de las instrucciones que se proporcionarán al personal para tratar los incidentes relacionados con fordadistrogén movaparovec.

Tabla 1: Gestión de incidentes relacionados con el producto de fordadistrogén movaparovec:

Incidente	Procedimiento
Contacto con los ojos	Lavar con agua mientras se mantienen los párpados abiertos durante al menos 15 minutos y buscar atención médica inmediatamente.
Lesión por objeto	Seguir los procedimientos del centro sanitario en el que se realiza el ensayo clínico e informar al investigador principal. Debido a la

punzocortante	<p>posibilidad de reacción inmunitaria, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Observación clínica y tratamiento sintomático de náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, cefalea o disminución del apetito – Análisis de sangre para evaluar los niveles de plaquetas entre los días 5 y 7 después de la exposición. En caso de niveles $<150 \times 10^3/\mu\text{l}$, ponerse en contacto con el supervisor médico de Pfizer inmediatamente para hablar de otras pruebas y del tratamiento.
Contacto con la piel y la ropa	Retirar la ropa contaminada y lavar la piel con jabón y agua abundante y buscar atención médica.
Vertido accidental	En caso de que se libere accidentalmente el contenido de un vial/viales de fordadistrogén movaparvovec o el producto diluido para infusión y 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.

Fordadistrogén movaparvovec se almacena en viales cerrados transparentes de 10 ml. Se recomendará al personal que proceda con precaución al manipular los viales y que reduzca al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos institucionales pertinentes.

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

Véase la sección I.1 anterior.

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 fordadistrogén movaparvovec tendrá lugar únicamente dentro de un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo. Además, fordadistrogén movaparvovec no tiene capacidad para infectar plantas ni microorganismos.

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

El personal cumplirá con la legislación nacional y los procedimientos institucionales relativos a la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre la gestión de los incidentes relacionados con fordadistrogén movaparvovec 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) externo será responsable de supervisar los datos de la seguridad durante el estudio.

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,'

Wu, Z., H. Yang, and P. Colosi. 2010. 'Effect of genome size on AAV vector packaging',
Mol Ther, 18: 80-6.