

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/21/31
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 28-oct-2021
d) Título del proyecto: Estudio de fase 3 de seguimiento de AAV5-hRKP.RPGR para el tratamiento de la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X asociada con variantes en el gen RPGR
e) Período propuesto para la liberación: Este es un estudio de seguimiento de seguridad a largo plazo de los participantes del estudio MGT-RPGR-021, que también permite el tratamiento inicial de los participantes que se asignaron de manera aleatoria al tratamiento diferido en el estudio MGT-RPGR-021. Se espera que el grupo aplazado reciba tratamiento en el Q2 de 2023. El final del estudio se espera que sea en Diciembre de 2028 a nivel mundial.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: MeiraGTx UK II Limited 92 Britannia Walk Londres, N1 7NQ, Reino Unido

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)	
Familia:	<i>Parvoviridae</i>
Género:	Dependovirus
Especie:	Virus adenoasociado (adeno-associated virus, AAV)
Cepa:	AAV5 AAV recombinante que contiene las repeticiones terminales invertidas (inverted terminal repeats, ITR) del serotipo 2 empaquetadas en una cápside del serotipo 5 y transporta el gen regulador de la guanosina trifosfatasa de la retinitis pigmentosa humana (retinitis pigmentosa guanosine triphosphatase regulator, RPGR).
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
<p>La evolución de los virus AAV (como todos los virus) se dirige por mutaciones espontáneas o recombinación con otros virus de la misma especie, cuando dicha modificación genética confiere una ventaja selectiva. La recombinación genómica no homóloga puede producirse espontáneamente entre los genomas virales de cepas AAV solo en circunstancias en las que una célula del organismo huésped esté infectada simultáneamente por dos cepas diferentes de AAV, lo que es permisivo en esa especie (línea celular permisiva que proporciona funciones auxiliares o presencia de un virus auxiliar).</p> <p>Se espera que el AAV5-hRKp.RPGR sea altamente estable genéticamente. El AAV5-hRKp.RPGR se genera por transfección transitoria de una línea celular de producción utilizando plásmidos secuenciados y totalmente caracterizados. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma del vector dependen de la polimerasa del ADN del huésped, caracterizada por una polimerización de ADN de alta fidelidad y una actividad adicional de exonucleasa con capacidad de corregir errores, lo que conduce a una tasa de error muy baja de replicación del ADN. La integridad genómica del genoma del vector AAV5-hRKp.RPGR se prueba mediante secuenciación del ADN del genoma del vector.</p> <p>Fuera del sistema de producción, también debe esperarse que el vector se mantenga genéticamente estable, ya que el AAV5-hRKp.RPGR no puede replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus auxiliar, ya que carece de los genes rep y cap necesarios para la replicación y el empaquetamiento, respectivamente.</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: DE, IE, NL, ES	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:	

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

Sí <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

La administración de AAV5-hRKp.RPGR se realizará únicamente en centros clínicos cerrados por profesionales médicos debidamente formados. Por lo tanto, no se prevé que el AAV5-hRKp.RPGR entre en contacto directo con el medio ambiente. Por lo tanto, el impacto medioambiental de AAV5-hRKp.RPGR es insignificante.

Además, el vector clínico AAV5-hRKp.RPGR carece de replicación por diseño y no contendrá ninguna secuencia de virus (auxiliar) capaz de replicarse. Aunque se produzca una liberación accidental, el OMG no podrá propagarse en el medio ambiente. En caso de exposición accidental y transferencia del vector a un receptor humano o no humano involuntario, los riesgos se consideran insignificantes, ya que el vector no es capaz de replicarse, no se conoce que sea patógeno y es poco probable que la cantidad de partículas cause infecciones significativas en el individuo expuesto.

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): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependoparvovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus adenoasociado (AAV)</i>
iv) Subespecie: <i>N/C (no corresponde)</i>
v) Cepa: <i>AAV5</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>N/C</i>
vii) Nombre vulgar: <i>Virus adenoasociado 5</i>

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 N/C

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí

No N/C

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): [los huéspedes son humanos y primates no humanos](#)

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: [N/C](#)

5. a) Técnicas de detección

[Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa \(qPCR\).](#)

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS PAGE) y Western Blot.

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese: Los AAV no se han clasificado con respecto a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el trabajo. El AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico poco probable que cause enfermedades humanas).

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: Tras la entrada en el núcleo de la célula huésped, el AAV de tipo salvaje (wild-type, WT) puede seguir una de las dos vías diferenciadas e intercambiables de su ciclo de vida: la fase lítica o la latente. Para entrar en una fase lítica, es necesario que una célula infectada de forma latente se superinfecte con un virus auxiliar, incluido el rescate de genoma del ADN proviral seguido de la replicación y el empaquetamiento del genoma viral. Finalmente, tras la lisis celular inducida por el virus auxiliar, se liberan los viriones recién formados.

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

c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: La reproducción del AAV WT depende de la coinfección con virus auxiliares como el adenovirus, el virus de la vaccinia, el virus del herpes simplex, el citomegalovirus o el virus del papiloma humano.		

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 (especifiquense): El AAV puede persistir en las células huésped con concatémeros episómicos o integrarse en el ADN de las células huésped (los genes rep son necesarios para la integración específica de sitio en genoma de las células huésped).	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:	
Fuera del huésped, los virus con envoltura no lipídica, como el AAV, son resistentes a desinfectantes de bajo nivel y sobreviven bien fuera del entorno del laboratorio. Las partículas del AAV son resistentes a un amplio rango de pH (pH 3-9) y pueden resistir el calentamiento a 56 °C durante 1 hora (Berns y Bohenzky, 1987). El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede permanecer infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización.	
El AAV es fácilmente inactivado por desinfectantes como hipoclorito de sodio al 0,5 %, peroximonosulfato de potasio al 0,45 %, ácido peracético al 0,5 % o lejía al 10 %. El AAV también se inactiva mediante autoclave durante 30 minutos a 121 °C. Es resistente a los desinfectantes a base de alcohol.	

10. a) Vías de diseminación

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

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la diseminación del AAV WT, en general, son la dosis de exposición, la formación de aerosoles y la proximidad de los contactos.

Los AAV WT no pueden replicarse a menos que se produzca una coinfección con un virus auxiliar.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

No corresponde.

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 que se pretendía obtener mediante las modificaciones era la eliminación de los genes rep y cap derivados del genoma del AAV WT. Los únicos elementos virales que quedan son las ITR que son necesarias para la producción de AAV5-hRKp.RPGR.

Entre las ITR, se ha insertado un casete de expresión para suministrar un transgén funcional que codifica el gen RPGR humano. La proteína RPGR funcional facilita el rescate funcional y morfológico de fotorreceptores en pacientes con retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X (X-linked retinitis pigmentosa, XLRP) causada por mutaciones en el gen, lo que mejora la visión.

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: Se utilizan tres plásmidos para suministrar todos los componentes necesarios para producir AAV5-hRKp.RPGR. Estos se construyeron utilizando ADN sintético y técnicas de biología molecular estándar para formar las construcciones plasmídicas definitivas.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los plásmidos se han propagado en bacterias.	
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: neomicina/kanamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
Los componentes necesarios para fabricar AAV5-hRKp.RPGR se suministran mediante plásmidos.	
Estos plásmidos contienen el casete transgénico flanqueado por las ITR, los genes rep (para la replicación y el empaquetamiento del casete transgén), el gen cap (necesario para producir la cápside) y los genes auxiliares adenovirales (E4 ORF 6, E2a y AV ARN). La línea celular de producción proporciona la función E1 en trans.	
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

vi) otros, (especifíquense) **Transfección** (El AAV5-hRKp.RPGR se construye por lotes mediante la transfección de la línea celular de producción con plásmidos).

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

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

AAV5-hRKp.RPGR incorpora un casete de expresión flanqueado por las ITR de AAV. El casete de expresión incluye un promotor específico del fotorreceptor, un intrón, ADNc que codifica el gen RPGR humano y una señal de poliadenilación. El casete de expresión se limita a los elementos necesarios diseñados para optimizar la expresión del RPGR humano funcional en el ojo.

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

ITR: derivadas de AAV2

Promotor: humano

Intrón: viral (virus simio 40)

Transgén terapéutico: humano

Señal de poliadenilación: viral (virus simio 40)

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

ITR: permitir la replicación y el empaquetamiento del casete de transgén en la cápside, así como también para la síntesis de la segunda cadena y la formación de episoma en células transducidas

Promotor: impulsar la expresión genética específica en los fotorreceptores

Intrón: mejorar la expresión del transgén terapéutico

Transgén terapéutico: transferir una copia funcional del gen defectuoso en XLRP

Señal de poliadenilación: mejorar la expresión genética

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): **Con respecto al paciente, el OMG es principalmente extracromosómico por formación de concatémeros episómicos.**

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)

La siguiente información se refiere al organismo del que se deriva el transgén terapéutico insertado (RPGR).

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): <i>Primates</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo Sapiens</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Ser humano</i>

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 checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

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

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

El AAV WT puede integrarse de forma específica en el cromosoma 19 (un sitio denominado AAVS1) por un mecanismo dependiente del rep (Dutheil et al., 2000) Aproximadamente el 0,1 % de los genomas AAV WT infectados se integran en AAVS1 (Deyle y Russell, 2009).

En ausencia de rep, como es el caso de los vectores AAV recombinantes (rAAV), la integración cromosómica es poco frecuente. El ADN suministrado por vectores rAAV persiste predominantemente como elementos extracromosómicos (episomas) en lugar de integrarse en genomas de células huésped.

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?
--

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A N/C		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: qPCR con cebadores específicos del ADN viral recombinante
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Identidad molecular: PCR y análisis de secuencia, qPCR con sonda específica Identidad de la proteína vírica: SDS PAGE y Western Blot

F. Información sobre la liberación

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

El AAV5-hRKp.RPGR debe utilizarse en un ensayo clínico para tratar una enfermedad.
--

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): Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Av. de los Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid. España
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): <i>N/C</i> ii) área de liberación más amplia (m ²): <i>N/C</i>
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <i>N/C, ya que el AAV5-hRKp.RPGR se administrará en un entorno hospitalario controlado.</i>
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <i>N/C, ya que el AAV5-hRKp.RPGR se administrará en un entorno hospitalario controlado.</i>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <i>El OMG se administra a personas inscritas en un ensayo clínico en un entorno hospitalario controlado y no está previsto que se libere. Basándose en la vía de administración intraocular, no se espera ninguna liberación mínima en forma de desprendimiento (por ejemplo, en lágrimas) en cantidades que puedan causar una infección significativa (CE, Buenas prácticas sobre la evaluación de los aspectos relacionados con el OMG en el contexto de los ensayos clínicos con vectores clínicos de AAV).</i>
b. Duración de la operación: <i>El AAV5-hRKp.RPGR se administrará como inyección subretinal, en un plazo de horas.</i>
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

El OMG se introduce en el cuerpo humano y no se espera que se libere [véase la sección 4(a)].

Profesionales médicos formados prepararán y administrarán el AAV5-hRKp.RPGR a los pacientes que hayan cumplido los criterios de ingreso al estudio y que se hayan inscrito en él. El transporte interno (es decir, en el centro clínico) se realiza de acuerdo con las directrices locales. Todos los residuos clínicos del procedimiento se eliminarán de acuerdo con la política local. Los procedimientos operativos estándar para la eliminación dentro del centro médico serán coherentes con las orientaciones que se proporcionan en el Manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS, 3.^a edición (2005) para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará el almacenamiento temporal en contenedores para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la autoclave y/o incineración, ya sea dentro o fuera de las instalaciones, según las pautas institucionales locales para el manejo de materiales potencialmente biopeligrosos.

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

No aplicable: dado que el AAV5-hRKp.RPGR está preparado para su aplicación y se administra a sujetos en un entorno clínico, no se prevé que el AAV5-hRKp.RPGR se libere en el medio ambiente.

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

Ninguno

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): <i>Primates</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo Sapiens</i>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Ser humano</i>

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

En pacientes con XLRP tratados como parte del ensayo clínico propuesto (EudraCT 2020-002873-88), el AAV5-hRKp.RPGR se administra en el espacio subretinal para proporcionar un transgén funcional que codifica el gen RPGR humano en el tejido objetivo para proporcionar una proteína RPGR funcional que facilita el rescate funcional y morfológico de los fotorreceptores y, en consecuencia, mejora la visión.

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

El AAV5-hRKp.RPGR se administrará en un entorno clínico y sin posibilidad de replicación, por lo que es muy poco probable que el OMG entre en contacto con otros organismos o con el medio ambiente. Como el AAV5-hRKp.RPGR no puede replicarse, el rasgo genético insertado no puede transferirse al medio ambiente en general.

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: el AAV5-hRKp.RPGR es un vector viral deficiente en cuanto a la replicación y, por lo tanto, se encuentra en desventaja competitiva en comparación con las cepas de AAV WT.

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

El AAV5-hRKp.RPGR es un vector de AAV deficiente en replicación y no se espera que se propague al medio ambiente en cantidades significativas.

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

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

b) De otros organismos al OMG: **Insignificante**

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: **Insignificante**

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

No se han realizado ni se consideran necesarios estudios específicos sobre el impacto ecológico potencial de AAV5-hRKp.RPGR.

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

No se conoce que el AAV5-hRKp.RPGR tenga ningún impacto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La eliminación del virus en pacientes que reciban AAV5-hRKp.RPGR como parte del ensayo clínico se controlará de cerca mediante qPCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No existen planes específicos para controlar el medio ambiente durante la liberación, excepto el seguimiento de la eliminación del virus en los participantes del ensayo clínico, ya que no se espera que el AAV5-hRKp.RPGR se libere en el medio ambiente.

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

N/C

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

N/C

No existen planes específicos para controlar el medio ambiente durante la liberación, excepto el seguimiento de la eliminación del virus en los participantes del ensayo clínico, ya que no se espera que el AAV5-hRKp.RPGR se libere en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

La eliminación del virus en pacientes que reciban AAV5-hRKp.RPGR como parte del ensayo clínico se controlará hasta 4 semanas después de la administración.

6. Frecuencia del seguimiento

Las muestras se tomarán según el protocolo del estudio clínico, cada quince días en la primera semana después de la administración y en la semana 4.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Cualquier superficie contaminada con AAV5-hRKp.RPGR se descontaminará de acuerdo con las políticas y procedimientos aplicables específicos del lugar, utilizando un desinfectante con eficacia validada contra el AAV.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

La eliminación o inactivación de las sobras de AAV5-hRKp.RPGR se lleva a cabo de manera coherente con la política local y la práctica estándar de la institución para materiales potencialmente biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos de OMG pueden consistir en viales, juegos de administración (tubos, jeringas, agujas y accesorios relacionados) y equipos de protección personal utilizados por el personal clínico (por ejemplo, guantes, batas).

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos generados (material en contacto con el OMG durante la preparación y administración de AAV5-hRKp.RPGR) se eliminarán de acuerdo con la política local. Los procedimientos operativos estándar para la eliminación dentro del centro médico serán coherentes con las orientaciones que se proporcionan en el Manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS, 3.^a edición (2005) para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará el almacenamiento temporal en contenedores para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la autoclave y/o incineración, ya sea dentro o fuera de las instalaciones, según las pautas institucionales locales para el manejo de materiales potencialmente biopeligrosos.

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 un derrame accidental de AAV5-hRKp.RPGR, cualquier superficie contaminada se descontaminará de acuerdo con las políticas y procedimientos aplicables específicos del lugar con un desinfectante con eficacia validada contra el AAV.

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

Véase la sección J.1.

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

N/C. La administración de AAV5-hRKp.RPGR tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado con personal debidamente formado. No será necesaria la descontaminación de plantas, animales (no humanos) y suelos.

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

El AAV5-hRKp.RPGR será administrado en los centros de ensayo clínico por profesionales sanitarios formados, siguiendo las normas locales para la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente y de peligros biológicos. Se realizará un seguimiento a todos los pacientes para detectar acontecimientos adversos según se detalla en el protocolo del ensayo clínico.

Teniendo en cuenta el riesgo insignificante para el medio ambiente, no se considera necesario ningún plan específico para proteger el medio ambiente.

Referencias

Baldo A, Van den Akker E, Bergmans H, et al. General Considerations on the Biosafety of Virus-derived Vectors Used in Gene Therapy and Vaccination. *Curr Gene Ther.* 2013;13:385-394.

Berns KI, Bohenzky RA. Adeno-associated viruses: an update. *Adv Virus Res.* 1987;32:243-306.

Deyle DR, Russell DW. Adeno-associated virus vector integration. *Curr Opin Mol Ther.* 2009;11(4):442-7.

Dutheil N, Shi F, Dupressoir T, Linden RM. Adeno-associated virus site-specifically integrates into a muscle-specific DNA region. *PNAS.* 2000;97(9):4862-4866.

Página web de Advanced Therapies (terapias avanzadas) de la Comisión Europea, [Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors.](#)

Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de bioseguridad en el laboratorio 3.^a ed., 2005.