

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: ES
b) Número de la notificación: B/ES/23/02
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 3 de febrero de 2023
d) Título del proyecto: Estudio clínico en fase I Ib, aleatorizado, con doble enmascaramiento, multicéntrico, de determinación de dosis y controlado con un procedimiento simulado para evaluar el JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) intravítreo en comparación con el procedimiento simulado para el tratamiento de la atrofia geográfica (AG) secundaria a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)
e) Período propuesto para la liberación: Se prevé que el ensayo esté abierto de agosto de 2023 a julio de 2025 en España. Todos los pacientes tratados en este estudio se incorporarán a un periodo adicional de seguimiento a largo plazo al final del ensayo, con un protocolo específico.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
--

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

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Familia: *Parvoviridae*

Género: Dependovirus

Especie: Virus adenoasociado (AAV)

Cepa: AAV2

AAV recombinante que contiene las repeticiones terminales invertidas (RTI) del serotipo 2 empaquetadas en una cápside del serotipo 2 y que codifica el CD59 humano.

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

La evolución de los virus AAV (como la de todos los virus) está dirigida por mutaciones espontáneas o por la recombinación con otros virus de la misma especie, cuando dicha modificación genética confiere una ventaja selectiva. La recombinación genómica no homóloga puede producirse espontáneamente en la naturaleza entre los genomas víricos de las cepas de AAV solo en circunstancias en las que una célula del organismo huésped sea infectada simultáneamente por dos cepas distintas de AAV, ya que ello se permite en esa especie (línea celular permisiva que proporciona funciones de cooperador o presencia de un virus cooperador).

Se espera que AAVCAGsCD59 sea muy estable genéticamente.

AAVCAGsCD59 se genera mediante transfección transitoria de una línea celular de producción empleando 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 huésped, caracterizada por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad adicional correctora de la exonucleasa, lo que da como resultado una tasa de errores muy baja en la replicación del ADN. La integridad genómica del genoma del vector AAVCAGsCD59 se comprueba mediante la secuenciación del ADN del genoma del vector.

AAVCAGsCD59 no puede replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus auxiliar como el adenovirus, ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para la replicación y el empaquetamiento, respectivamente. La replicación de AAVCAGsCD59 solo podría ocurrir en el caso extremadamente improbable de una infección triple de la misma célula huésped por AAVCAGsCD59, AAV de tipo salvaje (que proporciona las funciones *rep* y *cap*) y un virus auxiliar. El evento de triple infección podría resultar en la recombinación del casete de expresión AAVCAGsCD59 con los genes *rep* y/o *cap* del virus de tipo salvaje.

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, BE, HU, NL, PT, SE	

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

<p>La administración del OMG solo tendrá lugar en centros clínicos cerrados y correrá a cargo de profesionales médicos con la debida formación. Por tanto, no se prevé que el OMG entre en contacto directo con el medio ambiente. En consecuencia, el impacto medioambiental del OMG es insignificante.</p> <p>Además, el vector clínico AAVCAGsCD59 es incompetente para la replicación por su propio diseño y no contiene ninguna secuencia de virus competente para la replicación (helper). Aunque se produzca una liberación accidental, el OMG no podrá propagarse en el medio ambiente. En el caso de exposición accidental y transferencia del vector a un receptor no deseado, humano o no humano, los riesgos se consideran insignificantes, ya que el vector no es capaz de replicarse; además, no se tiene noticia de que sea patógeno y es improbable que esta cantidad de partículas cause infecciones importantes en el individuo expuesto.</p>

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): Parvoviridae
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociados (AAV)
iv) Subespecie: No aplica
v) Cepa: AAV2
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No aplica
vii) Nombre vulgar: Virus adenoasociados 2

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 No aplica

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

Sí No No aplica

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 seres humanos y primates no humanos

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

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y análisis de secuencias.

Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (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 arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el entorno laboral. El AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulta poco probable que cause enfermedad en el hombre).

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Tras entrar en el núcleo de la célula huésped, el AAV natural (WT) puede seguir una de las dos vías distintas e intercambiables de su ciclo vital: la fase lítica o la fase latente. Para entrar en la fase lítica, una célula infectada de forma latente necesita ser superinfectada con un virus cooperador, lo que

incluye el rescate del genoma del ADN del provirus seguido de la replicación y el empaquetamiento del genoma viral. Por último, tras la lisis celular inducida por el virus cooperador, se liberan los viriones recién ensamblados.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplica

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

La reproducción del WT AAV depende de la coinfección con virus cooperadores como el adenovirus, el virus vaccinia, el virus del herpes simple, 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

ii) quistes

iii) esclerocios

iv) esporas asexuales(hongos)

v) esporas sexuales (hongos)

vi) huevos

vii) pupas

viii) larvas

ix) otras (especifíquense): Los AAV pueden persistir en las células huésped como concatémeros episómicos o integrados en el ADN de la célula huésped (los genes *rep* son necesarios para la integración específica del sitio en el 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 los AAV, son resistentes a los desinfectantes de bajo nivel y sobreviven bien fuera del entorno del laboratorio. Las partículas de AAV son resistentes a un amplio intervalo 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 seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización.

El AAV se inactiva de inmediato mediante 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 colocándolo 30 minutos a 121 °C en el autoclave. Es resistente a los desinfectantes a base de alcohol.

10. a) Vías de diseminación

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

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la propagación de los WT AAV son, en general, la dosis de exposición, la formación de aerosoles y el contacto cercano.

Los WT AAV no son capaces de replicarse a menos que se produzca una coinfección con un virus cooperador.

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 aplica

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 las modificaciones era eliminar los genes *rep* y *cap* del genoma del WT AAV. Los únicos elementos víricos restantes son los RTI, necesarios para la producción del AAVCAGsCD59.

Entre los RTI se ha insertado un casete de expresión para proporcionar un transgén funcional que codifica el gen CD59 humano.

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 AAVCAGsCD59. Estos se crearon mediante ADN sintético y técnicas estándar de biología molecular para formar las construcciones plasmídicas finales.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los plásmidos se han hecho proliferar 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: kanamicina	
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>Los componentes necesarios para fabricar AAVCAGsCD59 los proporcionan los plásmidos.</p> <p>Estos plásmidos contienen el casete transgénico flanqueado por los RTI, los genes <i>rep</i> (para la replicación y empaquetamiento del casete transgénico), el gen <i>cap</i> (necesario para fabricar la cápside) y genes cooperadores adenovíricos (E4, E2A y ARN VA). La línea celular de producción proporciona la función <i>in trans</i> de E1.</p>	
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense) Transfección</p>	

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación? No aplica

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:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>AAVCAGsCD59 incorpora un casete de expresión flanqueado por las RTI del AAV. El casete de expresión incluye un promotor, un intrón, el ADNc que codifica el gen CD59 humano y una señal de poliadenilación.</p> <p>El casete de expresión se limita a los elementos necesarios diseñados para optimizar la expresión de la proteína CD59 humana funcional en el ojo.</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>ITR: derivados de AAV2</p> <p>Promotor– virus, pollo</p> <p>Intrón– conejo</p> <p>Transgén terapéutico – humano</p> <p>Señal de poliadenilación – conejo</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>ITR: para permitir la replicación y el empaquetamiento del casete transgénico en la cápside, así como para la síntesis de la segunda cadena y la formación de episomas en las células transducidas.</p> <p>Promotor: para impulsar la expresión génica específica</p> <p>Intrón: para mejorar la expresión del transgén terapéutico</p> <p>Transgén terapéutico: expresión de la proteína CD59 humana funcional en el ojo</p> <p>Señal de poliadenilación: secuencia para terminar la transcripción del transgén terapéutico</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense): Con respecto al paciente, el OMG es principalmente extracromosómico por formación de concatémeros episómicos.</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo, especifíquese:</p>

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 deriva el transgén terapéutico insertado (CD59)

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):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
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: No aplica		
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: No aplica		

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: No aplica	

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

En ausencia de *rep*, como es el caso de los vectores AAV recombinantes (AAVr), la integración cromosómica es poco frecuente. El ADN liberado por los vectores AAVr persiste predominantemente como elementos extra cromosómicos (episomas) en lugar de integrarse en los genomas de las células huésped.

genoma del vector se comprueba mediante la secuenciación del ADN del genoma del vector.

Una vez administrado al paciente, la formación de partículas víricas competentes para la replicación que transporten el casete terapéutico se considera altamente improbable, sobre todo porque 1) se requeriría la coinfección simultánea con un virus cooperador y un WT AAV para obtener una partícula vírica competente para la replicación dentro de la misma célula, y 2) la eficacia del empaquetamiento se verá muy afectada durante el empaquetamiento de ADN superior a 5 kb.

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

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: PCR con cebadores específicos del ADN vírico recombinante
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Identidad molecular: PCR y análisis de secuencias,

F. Información sobre la liberación

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

El OMG se utilizará 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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <ul style="list-style-type: none">- Consorci Sanitari Integral - Hospital Dos de Maig (08025, Barcelona, Cataluña)- Hospital Universitario 12 de Octubre (28041, Madrid, Comunidad de Madrid)- Centro de Oftalmología Barraquer (08021, Barcelona, Cataluña)- Institut Català de Retina – ICR (08017, Barcelona, Cataluña)- Centro Médico Teknon - Institut de la Màcula (08022, Barcelona, Cataluña)- Hospital Provincial de Conxo - Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (15706, Santiago de Compostela, Galicia)- Hospital Universitario Virgen del Rocío (41013, Sevilla, Andalucía)- Clínica Oftalvist (46100, Valencia, Comunidad Valenciana)- Clínica Universidad de Navarra (Pamplona, Comunidad Foral de Navarra)- Hospital Universitario Reina Sofia (14004, Córdoba, Andalucía)- Hospital La Aruzafa (14012, Córdoba, Andalucía)- Hospital Universitario Puerta de Hierro (28222, Majadahonda, Comunidad de Madrid)- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (50009, Zaragoza, Aragón)- Hospital Universitari General de Catalunya (08195, Sant Cugat del Vallès, Cataluña)- Hospital Universitario Fundación Jimenez Díaz (28040, Madrid, Comunidad de Madrid)- Clínica Baviera de Madrid (28046, Madrid, Comunidad de Madrid)
<p>b) Área del lugar (m²): No es posible definir una extensión específica de la liberación porque el JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No aplica.</p>

ii) área de liberación más amplia (m ²): No aplica.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No aplica ya que el OMG se administrará en un entorno hospitalario controlado.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplica ya que el OMG se administrará en un entorno hospitalario controlado.

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>El OMG se administra a personas reclutadas en un ensayo clínico en un entorno hospitalario controlado y no está destinado a ser liberado. Teniendo en cuenta la vía de administración intraocular, no se espera ninguna liberación en forma de excreción (por ejemplo, en lágrimas), o que esta sea mínima, en cantidades incapaces de causar una infección importante (CE, Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con los OGM en el contexto de ensayos clínicos con vectores clínicos derivados de virus adenoasociados [AAV]).</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>El OMG se administrará en forma de inyección intravítrea, en un plazo de horas.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>El OMG se introduce en el cuerpo humano y no se espera que se libere (véase el apartado 4(a)).</p> <p>El OMG lo prepararán y administrarán los profesionales médicos con la debida formación a los pacientes que hayan cumplido los criterios de participación en el estudio y que se hayan reclutado en este. 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 conforme a la política local. Los procedimientos operativos estándar para la eliminación dentro del centro médico se ajustarán a las directrices facilitadas en el Manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS, 3.^a Ed (2004) para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en contenedores para objetos cortopunzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o la incineración, ya sea dentro o fuera del centro, conforme a las directrices institucionales locales para la manipulación de materiales potencialmente biopeligrosos.</p>

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

No procede: Dado que el OMG se prepara para la administración y se administra a los pacientes en un entorno clínico, no se espera que el OMG se libere al 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): Primates

ii) Familia (plantas):

iii) Género: Homo

iv) Especie: Homo Sapiens

v) Subespecies:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

El AAVCAGsCD59 ha sido diseñado para dar lugar a la expresión del gen CD59 con el fin de tratar a pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE), más concretamente con DMAE seca. El vector se administra mediante inyección intravítrea en el ojo.

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

El OMG se administrará en un entorno de centro médico y es deficiente para la replicación; por lo tanto, es muy poco probable que el OGM entre en contacto con otros organismos o con el medio ambiente. Puesto que el vector del AAV no puede replicarse, el rasgo genético insertado no se puede transferir 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

No se sabe

Especifíquese: El vector del AAV es deficiente para la replicación y, por tanto, se encuentra en desventaja competitiva frente a las cepas del WT AAV.

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

El OMG es deficiente para la replicación y no se espera que se propague al medio ambiente en cantidades importantes.

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 posible impacto ecológico del OMG

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

Se desconoce si el OMG tiene algún impacto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se vigilará estrechamente mediante PCRc la excreción vírica de los pacientes que reciban el OMG como parte del ensayo clínico.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se dispone de ningún plan específico para vigilar el medio ambiente durante la liberación, aparte de vigilar la excreción vírica de los pacientes del ensayo clínico, ya que no se espera que el OMG se libere al medio ambiente.

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

No aplica

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplica.

No se dispone de ningún plan específico para vigilar el medio ambiente durante la liberación, aparte de vigilar la excreción vírica de los pacientes del ensayo clínico, ya que no se espera que el OMG se libere al medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Se evaluará la excreción vírica de los pacientes que reciban el OMG como parte del ensayo clínico hasta 6 meses después de la administración.

6. Frecuencia del seguimiento

Las muestras se tomarán según el protocolo del estudio clínico.

I. Información sobre el tratamiento pos-liberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Cualquier superficie contaminada con el OMG se descontaminará conforme a las políticas y procedimientos específicos del centro mediante un desinfectante de eficacia validada contra el AAV.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

La eliminación o inactivación de los restos del OMG se realizará en consonancia

con la política local y la práctica habitual de la institución para materiales potencialmente biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos de OMG pueden consistir en viales, sets de infusión (tubos, jeringas, agujas y los accesorios correspondientes) y equipos de protección individual 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 del OMG) se eliminarán conforme a la política local. Los procedimientos operativos estándar para la eliminación dentro del centro médico se ajustarán a las directrices facilitadas en el Manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS, 3.^a Ed (2004) para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en contenedores para objetos cortopunzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o la incineración, ya sea dentro o fuera del centro, conforme a las directrices institucionales locales para la manipulación 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 vertido accidental de OMG, cualquier superficie contaminada con el OMG se descontaminará conforme a las políticas y procedimientos específicos del centro con un desinfectante de eficacia validada contra el AAV.

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

Véase el apartado 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

No aplica. La administración del OMG tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado con personal con la debida formación. No será necesaria la descontaminación de plantas, animales (no humanos) ni suelos.

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

El OMG será administrado en los centros del ensayo clínico por profesionales sanitarios con la debida formación respetando las normas locales de manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente y peligros biológicos. Todos los pacientes serán monitorizados para detectar cualquier acontecimiento adverso,

como se detalla en el protocolo del ensayo clínico.

Teniendo en cuenta el riesgo insignificante para el medio ambiente, no se consideran necesarios planes específicos de protección del medio ambiente.

Bibliografía

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.

European Commission Advanced Therapies webpage, Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors.

World Health Organization (WHO). *Laboratory Safety Manual* 3rd Ed. 2004.