

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/22/20
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	XXXX 22 Julio 2022
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 1/2, abierto y de aumento escalonado de la dosis para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de BMN 331, un gen de transferencia de SERPING1 humano mediada por el vector del virus adenoasociado (AAV), en pacientes con angioedema hereditario (AEH) debido a carencia del inhibidor de la esterasa C1 (INH- C1) humano
e) Período propuesto para la liberación:	Junio 2023 - septiembre 2028

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	BioMarin Pharmaceutical Inc. 105 Digital Drive, Novato, CA, 94949, EE.UU.
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

BMN 331 es una terapia génica *in vivo* destinada al tratamiento del angioedema hereditario (AEH). Este vector sin capacidad de replicación recombinante (BMN 331) es un organismo modificado genéticamente (OMG) basado en un virus adenoasociado (AAV) de serotipo 5 (AAV5) que contiene una secuencia que codifica el inhibidor de la esterasa C1 (INH-C1) humano natural.

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

- insectos

- peces

- otro animal

especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Dependoparvovirus*,

Especie: *Virus adenoasociado/serotipo 5 (AAV 5)*

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

Se espera que la estabilidad genética de BMN 331 sea similar a la del AAV natural.

Después de una infección natural por AAV natural, los genomas virales persisten principalmente en forma de episomas circulares en los tejidos humanos. De manera análoga al AAV natural, los genomas monocatenarios de vectores basados en AAV se transforman en episomas bicatenarios, circularizados, monoméricos o concatémicos tras la transducción de las células. Estas formas estables de ADN mantienen la expresión del transgén a largo plazo.

Determinados AAV naturales pueden integrarse de manera estable en un locus específico del genoma de la célula hospedadora (AAVS1 en el brazo largo del cromosoma 19 humano); en caso de integración, siguen siendo no patógenos. Por el contrario, debido a la falta de los genes *rep* y *cap* virales, los AAV recombinantes (como BMN 331) han perdido la capacidad de integración en lugares específicos del genoma de la célula hospedadora y cabe esperar que sigan presentes en las células en formas episomales. La ausencia de los genes *rep* y *cap* del AAV en el genoma de BMN 331 también significa que el vector no puede replicarse y producir partículas virales, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus (a diferencia de su organismo parental, AAV5).

En general, los virus ADN presentan mayor estabilidad genética que los virus ARN. El ADN es más estable termodinámicamente que el ARN y la replicación del ADN es un proceso menos propenso a los errores que la replicación del ARN.

La estabilidad genética de BMN 331 está respaldada por su producción conforme a las normas de BPFv y se verifica mediante ensayos de pureza, potencia y composición. La estabilidad genética se demostró en tres niveles: estabilidad de la secuencia genómica del vector, estabilidad indicada por la producción de proteínas *in vitro* y estabilidad indicada por la producción de proteínas funcionales *in vivo*.

La secuenciación del ADN de BMN 331 demostró que la integridad del genoma del vector se mantiene al final del proceso de fabricación. Un ensayo de potencia basado en células verificó que BMN 331 produce INH-C1 humano *in vitro*, y en estudios con ratones se demostró que BMN 331 produce INH-C1 humano funcional de forma proporcional a la dosis *in vivo*.

BMN 331 carece de capacidad de replicación y se ha sometido a análisis de pureza para demostrar que no presenta AAV con capacidad de replicación detectables. Puede producirse recombinación homóloga si una célula hospedadora está coinfectada por un AAV natural más un virus colaborador y el producto farmacéutico (PF) BMN 331, por lo que sería necesaria una triple infección. Sin embargo, esta recombinación solo podría dar lugar al intercambio del casete de expresión de hSERPING1 con los genes *rep* y *cap* del virus natural. No es posible que el genoma del AAV contenga tanto los genes *rep* y *cap* como el transgén, ya que el tamaño de dicho genoma superaría considerablemente el límite de encapsidación del virión.

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

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

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

Según el documento de *Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con los OMG en el contexto de ensayos clínicos con vectores clínicos derivados de virus adenoasociados (AAV)*, se evalúan los siguientes riesgos y peligros.

Peligros para el medio ambiente:

Al igual que el AAV5 natural parental, no se ha demostrado que el vector BMN 331 infecte a ningún organismo del ambiente, excepto a los primates. La ausencia de los genes rep y cap del AAV en el genoma de BMN 331 también significa que el vector no puede replicarse y producir partículas virales, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus (a diferencia de su organismo parental, AAV5). Existe la posibilidad de que pueda producirse una transferencia génica a receptores humanos no deseados, pero como la cantidad sería tan baja, el resultado sería insignificante.

Peligros asociados a la liberación de AAV con capacidad de replicación:

A diferencia del virus parental, el vector carece de capacidad de replicación incluso en presencia de un virus colaborador. La ausencia de genoma del AAV natural, con la excepción de dos secuencias ITR cortas del AAV, reduce la probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que podría dar lugar a variantes del OMG. La única condición en la que el vector sería capaz de replicarse es una

infección simultánea de la misma célula por el vector, por un AAV natural capaz de proporcionar genes rep y cap compatibles y un virus colaborador. Se espera que esta situación sea un acontecimiento raro, especialmente porque las células diana del vector (hígado) no son las células diana naturales de los virus colaboradores. Si llegara a producirse, solo daría lugar a la producción de más AAV natural y más partículas del vector BMN 331 (que seguirían careciendo de los genes rep y cap y, en consecuencia, no serían autosostenibles).

Determinación del riesgo global y conclusiones:

Teniendo en cuenta la escasa diversidad de huéspedes, la probabilidad muy baja de adquirir capacidad de replicación y las medidas de control adoptadas por el promotor, los riesgos globales para la salud humana y para el medio ambiente del vector BMN 331 pueden considerarse insignificantes.

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"/> Serotipo 5 (AAV5) para la cápside
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):
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado
iv) Subespecie: serotipo 5 (AAV5)
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Virus adenoasociado

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):

Los hospedadores específicos son seres humanos y primates no humanos.

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

No procede

5. a) Técnicas de detección

La presencia de AAV puede detectarse en muestras clínicas de tres formas:

1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
2. Cultivo vírico.
3. Métodos de enzimoanálisis de adsorción (ELISA).

5. b) Técnicas de identificación

Véase 5a

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

- a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

8. Información sobre reproducción

- a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El AAV5 requiere la coinfección de un virus colaborador, por lo que la replicación en un huésped infectado puede tardar entre 24 y 48 horas, pero no se produce en ausencia de un virus colaborador apropiado.

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

El AAV5 requiere la coinfección de un virus colaborador, por lo que la replicación en un huésped infectado puede tardar entre 24 y 48 horas, pero no se produce en ausencia de un virus colaborador apropiado.

<p>c) Modo de reproducción</p> <p>Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/></p> <p>No procede.</p>
<p>d) Factores que afectan a la reproducción:</p> <p>La única forma en la que un vector de AAV5 podría replicarse sería en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus.</p>

9. Capacidad de supervivencia

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p> <p>i) endosporas <input type="checkbox"/></p> <p>ii) quistes <input type="checkbox"/></p> <p>iii) esclerocios <input type="checkbox"/></p> <p>iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>vi) huevos <input type="checkbox"/></p> <p>vii) pupas <input type="checkbox"/></p> <p>viii) larvas <input type="checkbox"/></p> <p>ix) otras (especifíquense)</p> <p>El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras su mera desecación o liofilización.</p>
--

<p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>La replicación del AAV natural depende de la coinfección por virus colaboradores, como adenovirus. El AAV puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras su mera desecación o liofilización.</p>
--

10. a) Vías de diseminación

<p>Se cree que el AAV se disemina en la naturaleza por inhalación de micropartículas aerosolizadas, contacto con las mucosas o ingestión.</p>

10. b) Factores que afectan a la diseminación

<p>Las condiciones ambientales que pueden afectar a la supervivencia del AAV5 fuera del huésped son la temperatura, el pH y la humedad ambiental.</p>

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)

BioMarin Pharmaceutical Inc., España, ha notificado modificaciones genéticas del organismo parental con el número de notificación B/ES/20/05.

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 de las modificaciones genéticas consiste en sustituir el genoma del AAV natural por un genoma manipulado. Esta sustitución elimina las secuencias génicas *rep* y *cap* que provocan la pérdida de la capacidad de replicación y, en su lugar, introduce el casete de expresión del transgén de SERPING1 humano que da lugar a la expresión de INH-C1 funcional en el hígado.

La secuencia de aminoácidos del INH-C1 humano codificado es idéntica a la secuencia de la forma natural. Las otras secuencias del genoma del vector son sintéticas.

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 checked="" type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>

cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
<p>b) Identidad del vector:</p> <p>BMN 331 se fabrica en un sistema vector de expresión de baculovirus mediante la coinfección de células huésped de insectos con baculovirus recombinantes que contienen las secuencias que codifican hSERPING1 y rep/cap. Estos baculovirus se obtienen de bácmidos recombinantes de hSERPING1 y rep/cap. Los bácmidos son ADN bicatenarios circulares que codifica el genoma del rBV. El bácmido de hSERPING1 alberga la secuencia fuente del genoma del vector BMN 331. El bácmido de rep/cap contiene los genes rep y cap del AAV necesarios para la producción de BMN 331.</p> <p>Por tanto, los vectores en este contexto son los bácmidos de hSERPING1 y rep/cap y los rBV de hSERPING1 y rep/cap correspondientes.</p>	
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>Los bácmidos se construyeron utilizando técnicas normales de biología molecular y se propagan en células de <i>E. coli</i>. Los rBV infectan y pueden propagarse en células de insectos lepidópteros.</p>	
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p>	
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>El bácmido de hSERPING1 contiene la secuencia fuente del genoma del vector BMN 331, constituido por ITR del AAV y el casete de expresión de hSERPING1. El bácmido de rep/cap contiene los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> del AAV necesarios para la producción de BMN 331.</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>	

v) infección

vi) otros, (especifíquense)

Transfección.

Los bácmidos son transfectados en células de insectos para generar rBV.

Los rBV infectan a las células hospedadoras de insectos durante la producción de BMN 331.

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 casete de expresión de hSERPING1 comprende la secuencia de codificación del INH-C1 humano, que está bajo el control de un promotor selectivo del hígado y termina por una secuencia de poliadenilación. El casete está flanqueado por ITR del AAV.

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

La secuencia de aminoácidos del INH-C1 humano codificado es idéntica a la secuencia de la forma natural. Las demás secuencias del genoma y el promotor son sintéticas:

El casete de expresión está flanqueado por ITR derivadas del AAV que son necesarias para el rescate y la encapsidación del genoma durante la producción.

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

El casete de expresión está limitado a los elementos necesarios diseñados para optimizar la expresión del INH-C1 humano funcional bajo el control de un promotor selectivo del hígado y un intrón derivado del ser humano.

Las repeticiones terminales invertidas son necesarias para la encapsidación del genoma del vector en la cápside y la formación de los concatémeros episomales en las células transducidas.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Como ADN monocatenario encapsidado en una cápside del AAV5.

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/A
iii) Género: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecie: sapiens
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: Humano

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

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

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input 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 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"/>
Tras una infección natural por el AAV natural, se demostró que los genomas virales están presentes principalmente en forma de episomas circulares en los tejidos humanos, aunque también puede producirse cierto grado de integración en el genoma del 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?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
BMN 331, si se secreta por diseminación, tendrá características de supervivencia /estabilidad similares a las del virus natural (AAV5).		

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Debido a la falta de los genes *rep* y *cap* del AAV, los AAV recombinantes (como BMN 331) han perdido la capacidad de integración en lugares específicos del genoma de la célula hospedadora y cabe esperar que sigan presentes en las células en formas episomales. La ausencia de los genes *rep* y *cap* del AAV en el genoma de BMN 331 también significa que el vector no puede replicarse y producir partículas virales, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus (a diferencia de su organismo parental, AAV5).

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Como BMN 331 no puede replicarse, la diseminación se limitará a su administración a los pacientes del estudio clínico.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

No se ha demostrado que el AAV5 natural ni el vector experimental BMN 331 sean patógenos para los seres humanos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Se espera que la estabilidad genética de BMN 331 sea similar a la del AAV natural. BMN 331 no puede replicarse, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para el rescate/encapsidación. Teniendo en cuenta que la actividad terapéutica a largo plazo del fármaco en investigación no depende de la replicación del AAV recombinante y dada la estabilidad genética conocida del AAV natural original, cabe esperar que los rasgos genéticos del organismo sean estables.

Véase también el apartado A.3c

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos

siguientes?	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

No procede.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Pueden utilizarse métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores específicos del genoma del vector para detectar elementos genéticos del OMG.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Pueden utilizarse métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos del genoma del vector para detectar elementos genéticos del OMG.

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación es un estudio de fase 1/2, abierto y de aumento escalonado de la dosis para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de BMN 331, un gen de transferencia de SERPING1 humano mediada por el vector del virus adenoasociado (AAV), en pacientes con angioedema hereditario (AEH) debido a carencia del inhibidor de la esterasa C1 (INH-C1) humano.

Se espera que una sola administración de BMN 331 en seres humanos restablezca las concentraciones de INH-C1(f) en o por encima del límite inferior normal (LIN) de INH- C1(f) (Longhurst 2017), lo que reducirá la necesidad de medicamentos a demanda y profilácticos y permitirá reducir o prevenir las crisis de AEH.

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): La administración del PEI tendrá lugar en el centro de administración: <table border="1"><tr><td>Centro</td></tr><tr><td>Hospital Universitario La Paz</td></tr><tr><td>Hospital Universitario Vall d'Hebron</td></tr></table>	Centro	Hospital Universitario La Paz	Hospital Universitario Vall d'Hebron
Centro			
Hospital Universitario La Paz			
Hospital Universitario Vall d'Hebron			
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): No procede ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede			
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede teniendo en cuenta que el material eliminado, si lo hubiera, no es infeccioso.			
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Ninguno.			

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La concentración máxima de OMG que está previsto administrar por paciente es de 6E14 vg/kg. En este estudio se tratará a un total de 4 pacientes en España.
b. Duración de la operación: Tras un período de selección de 28 días y un período basal de 4 semanas, los sujetos de la parte A y la parte B serán objeto de seguimiento durante 5 años tras la administración de BMN 331 para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: La preparación del producto en investigación tendrá lugar en un entorno hospitalario aprobado. La administración del producto en investigación será realizada por

personal cualificado autorizado en el centro de administración del estudio de acuerdo con la buena práctica clínica y el protocolo del estudio. En el Hospital Universitario La Paz será recibido y almacenado en el Servicio de Farmacia en la unidad de Ensayos Clínicos. En ese lugar se realizará la preparación. Se transportará hasta la unidad de Ensayos Clínicos en una caja antiderrame, a una distancia menor de 50 metros. En la unidad de Ensayos Clínicos se realizará la administración al paciente. Todo el material sobrante/para desecho se enviará para su destrucción de acuerdo con el procedimiento interno habitual del Hospital Universitario La Paz. En el Hospital Universitario Vall d'Hebron será recibido y almacenado en el Servicio de Farmacia en la unidad de Ensayos clínicos. Preparación, transporte, almacenamiento y administración de BMN331 se realizará de acuerdo al procedimiento interno habitual del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

El modo principal de contención durante el procedimiento de administración IV es la aplicación de las precauciones estándar/universales para materiales infecciosos. El personal que manipule el OMG llevará delantal desechable, guantes, protección ocular y mascarilla quirúrgica. Los laboratorios que procesen muestras clínicas, por ejemplo, sangre, etc., adoptarán las precauciones estándar para líquidos corporales. Las muestras no se analizarán en, España.

Todo el personal que intervenga en la administración del producto en investigación deberá asistir a un curso de formación sobre el método adecuado de administración y participar en un simulacro de la preparación y manipulación antes de administrar la infusión al primer sujeto. Los centros de investigación cumplen todas las directrices de la UE, nacionales y voluntarias sobre la realización de ensayos clínicos. Creemos que las investigaciones realizadas en este ámbito mitigan adecuadamente los riesgos de tales investigaciones para la salud pública y, por tanto, no se adoptarán medidas adicionales. Solo el personal cualificado que esté familiarizado con los procedimientos para reducir al mínimo la exposición indebida tanto personal como ambiental se ocupará de la preparación, manipulación y eliminación segura de BMN 331.

La destrucción del producto en investigación no utilizado y la destrucción o descontaminación de todos los materiales que puedan haber sido contaminados por el producto en investigación se comentan en el apartado de tratamiento de los residuos.

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

El ensayo clínico tendrá lugar en España, en salas de tratamiento con condiciones ambientales interiores.

6. 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): N/A
iii) Género: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecies: sapiens
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/Línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: Humano

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

[BMN 331 es un vector que codifica una forma funcional del INH-C1 humano. El vector entra en los hepatocitos mediante su unión a los receptores de la cápside viral en la superficie de los hepatocitos; a continuación, la cápside se transloca al núcleo, se elimina la cubierta de las proteínas de la cápside viral y se libera el ADN, donde se cree que permanece en una forma episomal estable. En el núcleo, el transgén dirigido por el promotor específico del hígado codifica la proteína de INH-C1 humano que es secretada por los hepatocitos. Se prevé un proceso similar para otros tipos celulares en los que el vector se distribuye en menor medida.](#)

[En el caso de la transferencia del vector a un receptor humano no deseado, cabe esperar que los riesgos sean considerablemente menores, ya que el vector no es capaz de replicarse y la "dosis" que posiblemente se transferiría \(de aerosoles, salpicaduras o fómites\) será varios órdenes de magnitud inferior a la recibida por los pacientes.](#)

[Se ha examinado directamente la posibilidad de una transferencia involuntaria del vector \(Croteau, 2004\). En este estudio se administró un vector de AAV en aerosol nebulizado a pacientes con fibrosis quística y se examinó la exposición de los profesionales sanitarios que intervinieron en la administración del vector. Se detectaron niveles bajos de algunas partículas del vector aerotransportadas y se calculó que la dosis estimada a la que estuvieron potencialmente expuestos los profesionales sanitarios era del 0,0006 % de la dosis administrada de \$10^{13}\$ vg. No se notificaron efectos negativos para la salud y el estado serológico de AAV2 de los profesionales sanitarios no se modificó. La nebulización podría considerarse el](#)

“peor caso” para la diseminación del vector a terceros.

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

No se ha demostrado que el AAV5 natural infecte a ningún organismo del ambiente, excepto a primates.

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

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

Especifíquese:

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

Consulte los puntos G (2 y 3). Dado que el OMG carece de capacidad de replicación, si se produjera diseminación desde el lugar de liberación, por ejemplo, por diseminación, el OMG no podrá establecerse en el ecosistema. La gama de huéspedes o el tropismo celular del OMG están determinados exclusivamente por la cápside, y no cabe esperar que la sustitución del genoma del AAV5 por un genoma humano manipulado que codifica el INH-C1 afecte en modo alguno a la gama de huéspedes ni al tropismo celular.

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

No procede.

i) Orden y taxón superior (animales):
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:

BMN 331 es un virus sin capacidad de replicación derivado del AAV5. Las modificaciones genéticas no afectan a su hospedador natural ni al tropismo tisular. En el ensayo clínico, la transferencia genética de BMN 331 a las células hepáticas para la expresión de proteínas endógenas de INH-C1 humano es el mecanismo de acción previsto en los sujetos humanos receptores.

No se prevé la transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos.

No es posible que el genoma del AAV contenga tanto los genes *rep* y *cap* como el transgén, ya que el tamaño de dicho genoma superaría considerablemente el límite de encapsidación del virión.

b) De otros organismos al OMG:

En este caso es aplicable la misma situación teórica descrita anteriormente para el intercambio genético de ADN del OMG con el AAV natural.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

No es posible que el genoma del AAV contenga tanto los genes *rep* y *cap* como el transgén, ya que el tamaño de dicho genoma superaría considerablemente el límite de encapsidación de la cápside del AAV.

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 específicos sobre la transmisión de BMN 331 entre seres humanos o animales.

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

Ninguna conocida ni prevista. No se ha demostrado que el AAV participe en ningún proceso biogeoquímico. No respira ni contribuye a los procesos de producción primaria o descomposición. En su forma viriónica no muestra actividad metabólica.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se hará un seguimiento de la diseminación del vector en sangre, saliva, orina, heces y semen en varios momentos después de la administración mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No está previsto ni se considera necesario el seguimiento del medio ambiente ni de los receptores no previstos.

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

Las muestras corporales se analizarán mediante PCR. Sin embargo, se ha demostrado que el material eliminado no es infeccioso, por lo que no se prevé la transferencia del material genético donado del paciente a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede.

5. Duración del seguimiento

Los análisis de cada muestra (sangre, saliva, orina y semen) se repetirán hasta que se obtengan al menos tres resultados negativos consecutivos para ese líquido. Las matrices analizadas incluyen sangre, saliva, semen, orina y heces. El análisis de las matrices individuales debe continuar hasta que se documenten 3 muestras consecutivas por debajo del límite de detección (o previa consulta entre el investigador y el monitor médico de BioMarin). Si se obtiene un resultado positivo en una matriz después de que ya se hayan registrado 3 resultados consecutivos por debajo del límite de detección, los análisis de esa matriz deben reanudarse y continuar hasta obtener otros 3 resultados consecutivos por debajo del límite de detección para confirmar el aclaramiento. El análisis del semen continuará al menos hasta la semana 12, aunque se registren 3 resultados consecutivos por debajo del límite de detección en ese compartimento antes de ese momento. En el caso de los sujetos que no hayan logrado 3 muestras de semen consecutivas por debajo del límite de detección en la semana 48, deberán recogerse 2 muestras de semen adicionales (después de haber obtenido el primer resultado por debajo del límite de detección) para confirmar un resultado negativo (aproximadamente con 1 o 2 semanas de diferencia).

6. Frecuencia del seguimiento

La duración de los genomas del vector en sangre, saliva, orina, heces y semen se comprobará antes de la infusión, semanalmente hasta la semana 2, quincenalmente desde la semana 2 hasta la semana 4, mensualmente desde la semana 4 hasta la semana 48 y cada tres meses desde la semana 48 hasta la semana 240 después de la administración de BMN 331.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todos los materiales desechables (incluidos, entre otros, guantes, mascarillas, jeringas, agujas, catéteres y tubos) que entren en contacto con el producto en investigación se eliminarán como materiales biopeligrosos. En general, los materiales se eliminarán en recipientes para objetos punzantes o bolsas para materiales biopeligrosos y se descontaminarán en autoclave y/o por incineración.

El producto en investigación sin usar y los viales, el tapón y el precinto se descontaminarán con una solución nueva de lejía al 10 % y se esterilizarán en autoclave y/o se incinerarán. Tras la descontaminación, los materiales se eliminarán como residuos biopeligrosos. Si el exceso del producto en investigación se inactiva por medios químicos, se puede verter en un fregadero con agua corriente.

Los materiales, equipos y superficies no desechables se descontaminarán con una solución de lejía al 10 %.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El personal del centro de administración hará un seguimiento y documentará las instrucciones y las hojas de trabajo en las que esté documentada la destrucción del producto en investigación sin diluir sin usar, junto con los residuos generados asociados. Se utilizará tratamiento con solución de lejía al 10 %, autoclave y/o incineración para la destrucción del OMG.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

BMN 331 se administrará mediante una sola infusión intravenosa a varones y mujeres adultos elegibles que den su consentimiento con angioedema hereditario (AEH) debido a carencia del inhibidor de la esterasa C1 (INH-C1) humano.

Los residuos generados a partir de la preparación e infusión de BMN 331 se limitarán a:

- Viales del producto en investigación usados
- Equipo de preparación utilizado en la farmacia; jeringas, agujas, viales
- Bolsas de infusión y kits de infusión usados
- Bolsas utilizadas para transportar equipos potencialmente contaminados a la farmacia y desde la farmacia
- Torundas y materiales utilizados para limpiar la zona inyectada
- Equipo de protección personal utilizado durante la preparación y administración de la dosis

3. (b) Tratamiento de residuos

BMN 331 es un virus no patógeno sin capacidad de replicación que se considera que presenta un riesgo para la salud humana mucho menor que otros residuos biológicos humanos que se eliminan con frecuencia en instalaciones médicas. BMN 331 es sensible a la inactivación mediante diversos métodos físicos y químicos habituales.

El BMN 331 no utilizado o parcialmente utilizado se conservará en el centro de administración para la contabilidad y el seguimiento del fármaco en investigación. BMN 331 puede destruirse en el centro de administración utilizando una solución de lejía al 10 %, autoclave o incineración. Los demás instrumentos desechables u otros materiales utilizados durante el procedimiento de preparación de la dosis se eliminarán como 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

No se considera necesario ningún procedimiento específico para controlar la diseminación del OMG en caso de diseminación inesperada, aparte de la estrategia actual de gestión de riesgos. Por tanto, la diseminación de BMN 331 a receptores humanos involuntarios es muy improbable y se limitaría a casos aislados en localizaciones geográficas concretas. El riesgo de infección generalizada se considera insignificante.

La estrategia actual de gestión de riesgos comprende el uso de una conservación segura para limitar el acceso, la formación de todo el personal de los centros, la restricción de la manipulación y la aplicación al personal formado, las instrucciones a los pacientes de que utilicen medidas de higiene básicas, el registro de cualquier exposición humana accidental, el uso de la ficha de datos de seguridad del material y el manual de farmacia para facilitar instrucciones sobre el tratamiento de los vertidos (véanse ejemplos en la sección J.2 a continuación).

El potencial de diseminación inesperada de BMN 331 en el medio ambiente es insignificante por las siguientes razones:

- El organismo parental, el AAV natural, es un *Dependoparvovirus* de ADN monocatenario no patógeno que precisa la coinfección por un virus colaborador para su replicación.
- El OMG, el vector BMN 331, no contiene genes de la cápside ni de replicación en su genoma manipulado, por lo que no puede replicarse, ni siquiera en presencia de un virus colaborador. La única condición en la que el vector BMN 331 sería capaz de replicarse es una infección simultánea de la misma célula por el vector, por un AAV natural capaz de proporcionar los genes *rep* y *cap* necesarios y un virus colaborador, como un adenovirus o un virus del herpes simple. Se espera que esta situación sea un acontecimiento raro, especialmente porque las células diana del vector (hígado) no son las células diana naturales de los virus colaboradores. Si llegara a producirse, solo daría lugar a la producción de más AAV natural y más partículas del vector BMN 331 (que seguirían careciendo de los genes *rep* y *cap* y, en consecuencia, no serían autosostenibles).
- La administración intravenosa a los pacientes elegibles será administrada por profesionales médicos autorizados y capacitados en un centro médico.
- Tropicismo limitado del virus parental (AAV5) por el huésped (humano/primate)
- Cantidades bajas y decrecientes de ADN del vector no infeccioso en las matrices eliminadas por los sujetos tratados
- Niveles altos de inmunidad adaptativa existente en la población humana

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

La probabilidad de diseminación del vector fuera de la farmacia o el laboratorio del hospital dotados de sistemas de contención es insignificante. En caso de vertido o de dispersión de otro tipo del producto en investigación durante la preparación o administración, deberán llevarse a cabo los procedimientos indicados en la ficha técnica de seguridad del material y el manual de farmacia del estudio, ambos distribuidos a los centros, de conformidad con las prácticas normalizadas de limpieza de vertidos de residuos biopeligrosos, como los utilizados para tratar posibles patógenos de transmisión hemática.

Los vertidos accidentales se limpiarán de acuerdo con la ficha técnica de seguridad del material y el manual de farmacia. Por ejemplo, según se indica en el manual de farmacia:

- Informe al resto del personal y aísle la zona.
- Si aún no lo lleva puesto, póngase el equipo de protección personal adecuado: delantal, guantes, mascarilla quirúrgica o para procedimientos y gafas o máscara de seguridad.
- Retire el vidrio roto y los objetos punzantes con unas pinzas o una herramienta adecuada y colóquelos en un recipiente para objetos punzantes.
- Descontamine el área del vertido.
 - Coloque material absorbente sobre el vertido.
 - Deje actuar durante al menos 5 minutos.
 - Recoja el material absorbente con un cepillo y tírelo en una bolsa de residuos infecciosos para su eliminación.
 - Lave la zona con una solución de lejía al 10 % y materiales desechables.

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 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

Se comunicará al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad cualquier incidencia o accidente que pudiera ocurrir con repercusiones para la salud humana o animal, o para el medio ambiente