

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/22/21
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	30-Ago-2022
d) Título del proyecto:	Estudio de fase IIIb, multicéntrico, abierto y de un único grupo en el que se evalúan la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de OAV101 administrado intratecalmente ($1,2 \times 10^{14}$ genomas vectoriales) a participantes de 2 a 12 años de edad con atrofia muscular espinal (AME) que hayan discontinuado el tratamiento con nusinersen (Spinraza®) o risdiplam (Evrysdi®).
e) Período propuesto para la liberación:	Del 31-oct-2022 al 21-oct-2024

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Novartis Farmacéutica S.A.
-------------------------------------	----------------------------

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"/> VAA recombinate no replicativo
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)	Cápside vírica del vector adenoasociado de serotipo 9 (VAA9) humano recombinante que contiene la secuencia de ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) del gen SMN humano bajo el control del potenciador de citomegalovirus (CMV)/promotor híbrido de la β -actina de pollo (CB). El vector vírico VAA9 se denominará en adelante OAV101.

b) Identidad del OMG (género y especie)

Familia: Parvoviridae

Género: Dependoparvovirus

Especie: Virus adenoasociado recombinante (VAA) no replicativo

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

La estabilidad genética de los lotes utilizados en el ensayo clínico se confirmó mediante la PCR digital en nanogotas (ddPCR). El medicamento OAV101B que se utilizará en este ensayo clínico es estable durante un período de validez de 24 meses antes de su administración.

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: NL	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: BE, DE, DK, FR, IT, PT	
- 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: <ul style="list-style-type: none"> Producto autorizado comercialmente en EE. UU., UE, Japón, Brasil, Israel, Australia, Corea, Emiratos Árabes Unidos, Rusia, Argentina, Canadá, Suiza, Reino Unido y Taiwán. Estudios clínicos realizados en los siguientes países AVXS-101-CL-101: Estados Unidos, Australia. AVXS-101-CL-102: Estados Unidos. AVXS-101-CL-302: Alemania, Bélgica, España, Francia, Italia, Países Bajos, Reino Unido, Suecia. AVXS-101-CL-303: Estados Unidos. AVXS-101-CL-304: Alemania, Bélgica, Canadá, Corea del Sur, España, Estados Unidos, Italia, Israel (no participó debido a una larga revisión), Países Bajos, Taiwán, Reino Unido. AVXS-101-CL-306: Corea del Sur, Japón, Taiwán. COAV101A12306: Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Estados Unidos, Francia, Italia, Portugal, Reino Unido, Taiwán. COAV101B12301: Arabia Saudí (a la espera de la autorización del CEC), Egipto (a la espera de la autorización del CEC), India, Malasia, Singapur, Sudáfrica, Tailandia, Taiwán, Vietnam, China, Dinamarca, Rusia, Brasil, Colombia, México, Estados Unidos. - Número de la notificación: 	

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

Dado que OAV101 es totalmente incapaz de multiplicarse y no es un patógeno conocido de ninguna especie vegetal o animal, se considera que el riesgo para el medio ambiente por la exposición a material potencialmente contaminado es mínimo. La excreción de OAV101 se observa principalmente en la materia fecal de los sujetos tratados, según los datos obtenidos en ensayos clínicos anteriores, donde disminuye rápidamente hasta niveles que pueden considerarse prácticamente no infecciosos, especialmente dada la elevada multiplicidad de infección (MDI) que es necesaria para la transducción productiva. El vector recombinante OAV101 carece de los genes necesarios para la multiplicación y es incapaz de generar una infección productiva incluso en presencia de virus auxiliares que se encuentran en el medio ambiente.

Debido a las características del vector, el riesgo de mutagénesis integrativa es insignificante. Además, la probabilidad de que el material genético se transmita desde el producto es muy baja debido a que no hay elementos móviles implicados y a que en cada lote se controla la purificación conjunta de posibles impurezas genéticas (principalmente el gen de resistencia a la kanamicina).

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
i) Especie: Virus adenoasociado
ii) Subespecie:
iii) Cepa: Serotipo 9
iv) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
v) Nombre vulgar: VAA9

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): El VAA es de origen humano aunque otros animales pueden ser huéspedes.

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

5. a) Técnicas de detección

Técnicas de PCR para detectar la secuencia de ADN específica del genoma del VAA9 de tipo natural, o métodos para detectar la presencia de anticuerpos anti-VAA9 en suero.

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas de PCR para detectar la secuencia de ADN específica del genoma del VAA9 de tipo natural.

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:

El producto se designa como un agente biológico del grupo de riesgo 1, definido como «un agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre». Los VAA sin mutaciones están presentes de forma natural e infectan a los seres humanos y a una amplia gama de animales. No se sabe que los VAA causen ninguna patología humana y no se han asociado a ninguna enfermedad humana o animal

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.

Los VAA no son patógenos, virulentos, alergénicos ni vectores portadores de un patógeno. El rango de huéspedes más famosos incluye a los seres humanos y los primates no humanos.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

. El ciclo vital del VAA de tipo natural comprende dos fases, una fase lítica y una fase lisogénica. Tras la infección por el VAA, y con la coinfección de un

virus auxiliar (adenovirus, herpesvirus, papillomavirus humano o virus de la vaccinia), tiene lugar la fase lítica. Durante este periodo, el VAA sufre una infección productiva caracterizada por la replicación del genoma, la expresión del gen viral y la producción de viriones. Sin virus auxiliar, el VAA es incapaz de replicarse, se reprime la expresión del gen viral y el genoma del VAA entra en latencia mediante su integración en una región del cromosoma huésped 19. El tiempo de generación depende de la co-infección con un virus auxiliar. Los VAAs pueden infectar sin manipulación a humanos y primates no humanos.

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

Véase la respuesta anterior en 8 (a).

c) Modo de reproducción:

Sexual

Asexual

Véase la respuesta en 8 (a) acerca del ciclo vital del VAA de tipo natural y su replicación

d) Factores que afectan a la reproducción:

El VAA de tipo natural es incapaz de multiplicarse sin la coinfección con un virus auxiliar que puede incluir adenovirus, herpesvirus o vaccinia.

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 (especificuense) Ninguna

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El virus es sensible a los desinfectantes fácilmente disponibles para los virus sin envoltura, como la solución al 10 % de lejía o los oxidantes, y se puede eliminar mediante procedimientos de higienización definidos.

10. a) Vías de diseminación

Los datos serológicos sugieren que las infecciones por VAA son prevalentes en el ser humano. Aunque se sabe poco acerca de la biología de las infecciones por VAA, un VAA de tipo natural puede transmitirse por contacto directo con una persona infectada o por contacto indirecto con un medio ambiente contaminado. La transmisión puede tener lugar por vía respiratoria, gastrointestinal y, posiblemente, sexual.

El vector OAV101 se administrará a los seres humanos por vía intratecal.

Se han realizado estudios de excreción en seres humanos tras la administración intravenosa de OAV101. Se recogieron muestras de orina, heces y saliva de 5 pacientes en el estudio CL-101 (RPT-270) y de 20 pacientes en el estudio CL-303 (CL-303 CSR modificación 1). Estos pacientes recibieron por vía i.v. la dosis terapéutica de $1,1 \times 10^{14}$ genomas víricos (gv)/kg. Las muestras se analizaron mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa digital en nanogotas (ddPCR) creado por PPD, Richmond, VA, EE. UU. OAV101 se excretó rápidamente en la saliva, la orina y las heces. OAV101 pudo detectarse en la saliva y la orina hasta el día 7, con concentraciones por debajo del límite inferior de cuantificación (<LIC) el día 14. El ADN de OAV101 pudo detectarse en las heces hasta el día 30 con concentraciones <LIC el día 60.

Tras la administración por vía i.t. (es decir, la administración en el LCR), OAV101 se distribuirá rápidamente en el SNC y en la circulación general. Una vez presente en la circulación general, OAV101 se someterá a los mismos procesos de depuración que se producen tras la administración intravenosa. Por lo tanto, las tasas y las vías de excreción (depuración) serán similares después de la administración i.v. o i.t. de OAV101.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Dado que los VAAs de tipo natural solamente se replican en presencia de virus auxiliares, su diseminación se ve influida por la co-infección con el virus auxiliar

Se ha notificado de que la excreción depende de la vía de administración; la vía intravenosa puede considerarse el caso más desfavorable para la excreción del VAA, mientras que la vía i.t. (VA que se utilizará para este estudio clínico) se asocia con niveles similares de excreción vírica.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la dosis absoluta que se administrará por vía i.t. ($1,2E14$ gv) es notablemente inferior a la administrada por vía i.v. ($1,1E14$ gv/kg). En consecuencia, las concentraciones de OAV101 en la sangre serán más bajas después de la administración i.t. que después de la administración i.v. y, por lo tanto, el tiempo para que las concentraciones disminuyan a niveles indetectables será más corto después de la administración i.t. en comparación con la administración i.v. Por lo tanto, las precauciones recomendadas para la

manipulación de residuos humanos tras la administración i.v. de OAV101 son adecuadas para los pacientes a los que se les administra OAV101 por vía i.t.

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 procede

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

OAV101 está formado por una cubierta capsídica del VAA9 recombinante e incapaz de replicarse que contiene el cADN del gen hSMN bajo el control de una secuencia estimuladora de CMV /promotora de la β -actina de pollo, así como dos ITRs de VAA obtenidos del ADN del VAA2. Durante la construcción, la secuencia codificadora de las proteínas víricas se ha sustituido por el casete de expresión que contiene la secuencia complementaria de SMN1 y secuencias reguladoras necesarias para la expresión de la proteína SMN. La eliminación de las secuencias que codifican las proteínas de VAA9 produce un virus incapaz de multiplicarse.

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: pSMN	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El pSMN es una secuencia del genoma humano.	
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)	
En el plásmido pSMN está presente un gen de resistencia a los antibióticos (kanamicina). No está incorporado en el genoma del vector vírico de OAV101.	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El plásmido pSMN contiene el cADN del gen hSMN bajo el control del estimulador de CMV /promotor de β -actina de pollo, así como dos ITRs de VAA obtenidos del ADN del VAA2. El plásmido pVAA9/2 aporta los genes Rep y Ca, que se trasladan a las proteínas necesarias para el ciclo vital del VAA y las proteínas de la cápside. El plásmido pHELP contiene los genes adenovirales auxiliares que medían la replicación del VAA.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>

vi) otros, (especifíquense)

Los vectores plasmídicos se introducen en células HEK293 para crear el vector vírico modificado, OAV101. La transfección triple de tres vectores plasmídicos se utiliza para crear el vector vírico VAA9 modificado que contiene el gen SMN.

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

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| i) transformación | <input type="checkbox"/> |
| ii) microinyección | <input type="checkbox"/> |
| iii) macroencapsulación | <input type="checkbox"/> |
| iv) macroinyección | <input type="checkbox"/> |
| v) otros, (especifíquense) | |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

OAV101 es un virus adenoasociado recombinante de serotipo 9 (VAA9) no replicativo que contiene la secuencia complementaria de la proteína de supervivencia de motoneuronas (SMN) humana bajo el control del potenciador de citomegalovirus (CMV)/promotor híbrido de la β -actina de pollo (CB). Una de las dos repeticiones terminales invertidas (RTI) del vector adenoasociado (VAA) se ha modificado para promover la hibridación intramolecular del transgén, formando así un transgén bicatenario listo para la transcripción.

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

RTI: del VAA de serotipo 2

Potenciador/promotor: potenciador de citomegalovirus y promotor híbrido de la β -actina de pollo.

Intrón: virus de origen símico.

Poly A: somatotropina bovina.

SMN: ADNc de SMN humano.

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

RTI: producir un vector autocomplementario de segunda generación para maximizar la potencia del vector, lo que permite dosis polisistémicas más bajas. Se requiere tanto para la multiplicación del ADN vírico como para la encapsidación del genoma del vector VAAr.

Potenciador/promotor: expresión de alto nivel del SMN.

Intrón: función común en el vector génico para aumentar la expresión del gen.

Poly A: poly A eficaz para el ARNm de SMN (señal de finalización de la transcripción) para una expresión génica eficiente y de alto nivel.

SMN: expresar la proteína SMN de longitud completa.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): el fragmento de inserción sustituye el genoma del VAA9.

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"/>
La SMN humana se considera el componente principal para la inserción de la secuencia codificadora, porque es la secuencia que puede traducirse a una proteína con función biológica una vez liberado el OMG.	
- 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): Primate
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
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		
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: No procede	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El OMG generado no puede multiplicarse en la célula huésped aunque haya virus auxiliares. Durante la generación del OMG, el genoma del VAA9 del organismo receptor (VAA9) necesario se ha sustituido completamente por el casete de expresión de SMN.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: Como el OMG no se puede multiplicar, la diseminación del organismo se limita a la administración del OMG al paciente.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: Como no hay secuencias patógenas en el casete de expresión de SMN y el organismo receptor (VAA sin mutaciones) no es patógeno, cualquier diferencia de patogenicidad entre el tipo sin mutaciones y el OMG sería observable. El OMG no es un vector integrativo ni replicativo

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El genoma del OMG se analiza durante el proceso de elaboración mediante ddPCR. El medicamento OAV101B que se utilizará en este ensayo clínico es estable durante un período de validez de 24 meses antes de su administración.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?

animales

plantas

otros

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

Letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo III A: el vector recombinante VAA infecta las células de los mamíferos, pero los vectores no son patógenos, toxinógenos, virulentos, alergénicos ni portadores de patógenos. El OMG es incapaz de multiplicarse y, en consecuencia, no puede colonizar otros organismos.

Inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A: OAV101 es un vector no replicativo y la administración a los pacientes se acompaña de una exposición limitada del medio ambiente a OAV101.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: ddPCR específica del genoma.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: ddPCR específica del genoma.

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación del OMG es realizar un ensayo clínico para administrar OAV101 a pacientes con atrofia muscular espinal. No se espera ningún efecto ni beneficio ambiental.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El OMG se administrará por vía intratecal a los pacientes del ensayo clínico.	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona</p>
<p>b) Área del lugar (m²): El OMG se administrará en un entorno hospitalario.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No procede</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No procede</p> <p>El vector recombinante no es patógeno.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>Los efectos en los lugares del entorno fuera de la habitación del hospital se limitarán en la mayor medida posible. Las medidas de contención durante la administración de OAV101 a los pacientes excluirán la liberación de OAV101 al medio ambiente. Se utilizará equipo de protección personal para evitar la exposición a OAV101 del personal médico que participe en la administración del producto.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>El VAA9 sin mutaciones y el recombinante infectan las células de los mamíferos pero no las de las plantas. Además, tras la administración a los pacientes, solo se espera una liberación limitada del OMG a las aguas residuales. Sin embargo, las aguas residuales no son un ecosistema en el que el OMG pueda sobrevivir. Teniendo en cuenta estas características y la incapacidad de multiplicación, no se espera ninguna interacción del OMG con la flora, la fauna, el ganado o las especies migratorias.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>OAV101 se administra por vía intratecal a seres humanos a una dosis nominal de $1,2 \times 10^{14}$ gv/sujeto.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>OAV101 se administra por VA intratecal siguiendo el proceso local habitual</p>

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

Las jeringas que contienen vectores se envían a la sala de tratamiento y se administran al paciente en las ocho (8) horas siguientes a su retirada de la nevera. Todos los traslados se realizan en contenedores a prueba de vertidos para evitar la diseminación del vector durante el transporte. Las personas que manipulen el vector llevarán equipo de protección personal de acuerdo con los requisitos del nivel 1 de BSL o según las relaciones o directrices locales.

Todos los materiales utilizados para la inyección, incluidos los paños estériles, las agujas y las jeringas en contacto con el vector, se precintan en recipientes primarios y secundarios a prueba de fugas. Todos los residuos se embolsan dos veces con el símbolo de peligro biológico y se eliminan en un recipiente para residuos con riesgo biológico de acuerdo con los requisitos locales.

Se facilitan directrices a los familiares y a los cuidadores para que practiquen una buena higiene de manos durante un mínimo de un mes tras la administración de OAV101.

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

Las habitaciones de los hospitales tienen que cumplir las condiciones de higiene necesarias para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos.

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

El vector OAV101 se administrará a los seres humanos por vía intratecal. Se han realizado estudios de excreción en seres humanos tras la administración intravenosa de OAV101. Se recogieron muestras de orina, heces y saliva de 5 pacientes en el estudio CL-101 (RPT 270) y de 20 pacientes en el estudio CL-303 (CL-303 CSR modificación 1). Estos pacientes recibieron por vía i.v. la dosis terapéutica de $1,1 \times 10^{14}$ genomas víricos (gv)/kg. Las muestras se analizaron mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa digital en nanogotas (ddPCR) creado por PPD, Richmond, VA, EE. UU. OAV101 se excretó rápidamente en la saliva, la orina y las heces. OAV101 pudo detectarse en la saliva y la orina hasta el día 7, con concentraciones por debajo del límite inferior de cuantificación (<LIC) el día 14. El ADN de OAV101 pudo detectarse en las heces hasta el día 30 con concentraciones <LIC el día 60.

Tras la administración por vía i.t. (es decir, la administración en el LCR), OAV101 se distribuirá rápidamente en el SNC y en la circulación general. Una vez presente en la circulación general, OAV101 se someterá a los mismos procesos de depuración que se producen tras la administración intravenosa. Por lo tanto, las tasas y las vías de excreción (depuración) serán similares después de la administración i.v. o i.t. de OAV101. No se han observado repercusiones en el medio ambiente o en la salud humana por la liberación de OAV101, según el ensayo clínico histórico y el uso comercial del vector.

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:	<i>Homo sapiens</i>
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)

OAV101 se administra como tratamiento génico a pacientes con atrofia muscular espinal, con un número de copias limitado del gen SMN2. Tras la administración del vector, este sustituye al gen SMN1

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

No se prevén otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente.

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 OMG no se puede multiplicar y, por lo tanto, no se prevé su diseminación o selección
--

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

Las áreas donde se administrará OAV101 están dentro de un entorno hospitalario con medidas específicas. El OMG puede liberarse en las aguas residuales, pero es poco probable que tenga capacidad infecciosa y no se prevé ninguna consecuencia.
--

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: No se prevé que el OMG liberado al medio ambiente conserve las propiedades infecciosas y, debido a su incapacidad de multiplicación, no se prevé un patrón de diseminación. Si se libera algún OMG que mantenga la capacidad de infección, podría infectar a cualquier mamífero. Sin embargo, no se han observado efectos tóxicos derivados de la proteína SMN.
b) De otros organismos al OMG: No procede
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No procede

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 realizó ningún estudio en ambiente natural simulado. No se ha observado ninguna repercusión ecológica en los estudios clínicos y comerciales anteriores.
--

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

Ninguna

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La liberación de OMG se ha analizado previamente en líquidos biológicos de los pacientes tratados según los protocolos de ensayos clínicos anteriores. Durante este ensayo, se vigilará a los sujetos para detectar la excreción del vector en muestras de saliva, nasales, de orina y de heces, lo que pueda permitirse en función de la programación y de las directrices/reglamentos locales, hasta aproximadamente 24 horas antes y después de la visita.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede

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

No procede

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede

5. Duración del seguimiento

Se realiza un seguimiento de los pacientes a lo largo de 1 año, pero no se recogen más muestras de la matriz concreta después de comprobar que las concentraciones de ADN de OAV101 en la matriz se hallan por debajo del límite inferior de cuantificación en 3 momentos de evaluación consecutivos.

6. Frecuencia del seguimiento

Las muestras se recogen con la frecuencia especificada en el protocolo del ensayo. No se recogen más muestras de la matriz concreta después de comprobar que las concentraciones de ADN de OAV101 en la matriz se hallan por debajo del límite inferior de cuantificación en 3 momentos de evaluación consecutivos.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El tratamiento del lugar tras la liberación se realizará de acuerdo con el protocolo clínico y el manual de farmacia.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo de residuos producidos incluye los materiales utilizados para la inyección, los paños estériles, las agujas y las jeringas en contacto con el vector.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se embolsan dos veces con el símbolo de peligro biológico y se eliminan en un recipiente para residuos con riesgo biológico de acuerdo con los requisitos locales.

Para reducir aún más el potencial de exposición de los cuidadores de los pacientes después del alta de los sujetos, se facilitan a los familiares y cuidadores directrices para una buena higiene de manos durante un mínimo de un mes después de la administración.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

Los vertidos se absorberán con material absorbente y las superficies se limpiarán y desinfectarán con desinfectantes autorizados.

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

Los vertidos se absorberán con material absorbente y las superficies se limpiarán y desinfectarán con desinfectantes autorizados.

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 procede

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

No se prevé ningún efecto no deseable basado en el uso del producto y el uso clínico y comercial histórico.