

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/23/23
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	29-agosto-2023
d) Título del proyecto:	Estudio clínico de fase 3, aleatorizado, con ocultación parcial, controlado, para evaluar la eficacia y la seguridad de la genoterapia con RGX-314 en participantes con DMAEn (ASCENT)
e) Período propuesto para la liberación:	Primera dosis del Primer Sujeto: 15ene2024- Última Dosis del Último Sujeto: 15ene2025

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: AbbVie Deutschland.

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input type="checkbox"/>
	- insectos <input type="checkbox"/>

<p>- peces <input type="checkbox"/></p> <p>- otro animal <input type="checkbox"/></p> <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>	<p><input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p>
<p>b) Identidad del OMG (género y especie):</p> <p>Familia: <i>Parvoviridae</i></p> <p>Género: <i>Dependoparvovirus</i></p> <p>Especie: Virus adenoasociado (vector vírico recombinante derivado de VAA incapaz de replicarse)</p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>El OMG es un vector viral constituido por un virus adenoasociado de serotipo 8 (VAA8) que contiene el casete de expresión del fragmento de unión al antígeno frente al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF). El vector VAA8 es un vector vírico de ADN. Los virus de ADN son genéticamente estables debido a la estabilidad termodinámica intrínseca de la molécula de ADN. La frecuencia de errores durante la replicación del ADN es relativamente baja; y las células huésped disponen de mecanismos moleculares que pueden reparar los errores de replicación cometidos por las ADN polimerasas.</p> <p>El OMG se construyó mediante tecnología de ADN recombinante, lo que permitió la sustitución de todos los genes víricos por el casete de expresión del transgén. La delección de todo el ADN vírico, excepto las repeticiones terminales invertidas, hizo que el OMG fuera incapaz de replicarse y, por tanto, genéticamente estable, ya que no son posibles más modificaciones genéticas ni más rondas de replicación, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar.</p> <p>El proceso de elaboración apoya además la estabilidad genética del OMG producido mediante el uso de plásmidos de ADN caracterizados y totalmente secuenciados, liberados siguiendo los requisitos de las BPF (Buenas prácticas de fabricación).</p> <p>Además, el ADN suministrado por el vector se mantiene en las células huésped sin integración del genoma como concatémeros episómicos.</p>	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, indique el código del país: Francia (FR), Alemania (DE), Italia (IT), Hungría (HU)</p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>Estado miembro de la notificación: Estados Unidos (USA) Canadá (CAN) Japón (JPN)</p> <p>Número de la notificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estados Unidos (USA): 17280/SN0000_06Jan2017; - Canadá (CAN): NSN-21105_25Jan2022; - Japón (JPN): MHLW/PSEHB Notification No. 0603-49 MOE/NCB Notification No. 2106031_25May2023 	

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

Se trata de un vector vírico adenoasociado de serotipo 8 portador de un casete de expresión del transgén Fab anti-VEGF insertado mediante tecnología de ADN recombinante. Este OMG está completamente desprovisto de todo el material genético vírico (excepto las repeticiones terminales invertidas) y, por lo tanto, es incapaz de replicarse. El genoma vectorial es un genoma de ADN monocatenario con repeticiones terminales invertidas (RTI) derivadas de VAA2 que flanquean el casete de expresión Fab anti-VEGF. La expresión a partir del casete transgénico está impulsada por un promotor CB7, un híbrido entre un estimulador inmediato-temprano del CMV y el promotor de la β -actina de pollo, mientras que la transcripción a partir de este promotor se ve estimulada por la presencia del intrón de la β -actina de pollo (CI). La señal de poliadenilación del casete de expresión es la poliA de la RBG.

Está previsto administrar el OMG en el estudio RGX-314-3101, un ensayo clínico de fase 3; el número previsto de participantes es de 660. El OMG se administrará por vía subretiniana en dosis única. Los participantes que reciban ABBV-RGX-314 serán objeto de seguimiento durante aproximadamente 1 año en el estudio RGX-314-3101 (para los participantes aleatorizados a uno de los dos grupos de ABBV-RGX-314 o durante el segundo año para los participantes de control sometidos a cruce de grupos para recibir ABBV-RGX-314 en la semana 56). Se recomendará encarecidamente a todos los participantes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMAEn) que reciban ABBV-RGX-314 por vía

subretiniana que pasen a un estudio de seguimiento a largo plazo (RGX-314-5101) para su control durante al menos 5 años tras la administración de ABBV-RGX-314. La posible liberación del OMG al medio ambiente se analizará en el suero, la orina y las lágrimas obtenidas de los participantes en el estudio de fase 2 RGX-314-2103, realizado únicamente en EE. UU. (que recibieron las mismas dosis que se están evaluando en el RGX-314-3101). Las muestras se analizarán para la detección y cuantificación del OMG basándose en una PCRc específica. Dada la excreción transitoria y mínima del vector ABBV-RGX-314 tras la administración subretiniana observada en el estudio de fase 1/2a RGX-314-001, la excreción del vector en seres humanos no se evalúa adicionalmente en los ensayos fundamentales en curso (RGX-314-2104 y RGX-314-3101). En los estudios fundamentales, se realizará un seguimiento clínico de los participantes.

Una vez liberado, el OMG no puede conferir ninguna ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos porque el OMG no contiene promotores procarióticos, antibióticos ni otros tipos de genes de resistencia, que potenciarían o limitarían su crecimiento. Para los seres humanos que no sean los sujetos del ensayo clínico, la probabilidad de infección por este OMG es insignificante; se espera que la excreción se produzca a niveles muy bajos durante un tiempo limitado, si es que se produce. En el improbable caso de que el OMG se transmita de un participante a otros seres humanos, la gravedad de los posibles efectos adversos es insignificante porque un casete de expresión transgénica contenido en el OMG codifica un Fab anti-VEGF humanizado, diseñado para unirse al VEGF humano e inhibirlo.

La diseminación del OMG en el medio ambiente está fuertemente restringida ya que el OMG se vuelve incapaz de replicarse al eliminar de su genoma los genes *rep* y *cap* necesarios para la replicación y la encapsidación.

En conjunto, el riesgo para las personas, los animales, los microorganismos y el medio ambiente expuestos al OMG es insignificante.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependoparvovirus</i>
iii) Especie: <i>Dependoparvovirus adenoasociado</i>
iv) Subespecie: N/A
v) Cepa: N/A
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): AAV2 (ITRs) /VAA8 (cápside)
vii) Nombre vulgar: Virus adenoasociado

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí No No se sabe

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): Seres humanos y primates no humanos

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

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc)

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc)

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:

No se conoce que los VAA sean virus patógenos para el ser humano. Aunque los VAA no han sido clasificados bajo la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 18 de septiembre de 2000, para la protección de los trabajadores frente a los riesgos de la exposición a agentes biológicos en su medio laboral, según esta directiva los VAA cumplen con la definición de agente biológico del grupo 1 (es decir, agente biológico que probablemente no causa enfermedad en el ser humano).

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. N/A

8. Información sobre reproducción

- a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Tras su entrada en el núcleo de la célula huésped, el VAA de tipo natural puede seguir una de las dos vías distintas e intercambiables de su ciclo vital: la fase lítica o la latente. Para entrar en la fase lítica, una célula infectada de forma latente necesita coinfectarse por un virus auxiliar, lo que induce el rescate genómico del ADN del provirus seguido de la replicación y la encapsidación del genoma vírico. Finalmente, tras la lisis celular inducida por el virus auxiliar, se liberan los viriones recién ensamblados

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: .No procede
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/> No procede
d) Factores que afectan a la reproducción: El VAA de tipo natural necesita un virus auxiliar (adenovirus o herpesvirus) para una replicación eficaz.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
i) endosporas <input type="checkbox"/>
ii) quistes <input type="checkbox"/>
iii) esclerocios <input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/>
vi) huevos <input type="checkbox"/>
vii) pupas <input type="checkbox"/>
viii) larvas <input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense) No procede

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

El VAA no forma estructuras de supervivencia pero puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización.

Los VAA de tipo natural son sensibles a los desinfectantes viricidas adecuados con actividad frente a los virus sin envoltura, como Softa-Man agudo para la desinfección de las manos e Incidin PLUS, las soluciones alcalinas a pH >9, el fenol al 5 %, el calor (>80 °C durante 60 minutos), la radiación UV y el pH extremo (<2 y >12). Los desinfectantes eficaces requieren un tiempo de contacto mínimo de 20 minutos para ser eficaces.

10. a) Vías de diseminación

La dispersión (diseminación) de los virus adenoasociados no está documentada de forma concluyente, pero es probable que se produzca por inhalación de gotitas en aerosol, contacto con las mucosas, inyección parenteral o ingestión.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan la diseminación del VAA de tipo natural son la dosis, la formación de aerosoles y la proximidad de los contactos. Sin embargo, los VAA de tipo natural no pueden replicarse, a menos que ocurra una coinfección con un virus auxiliar

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

Ninguna

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 es un OMG, que es un vector recombinante de virus adenoasociado (VAA) de serotipo 8 (VAA8) que codifica la proteína transgénica humanizada Fab anti-VEGF. Aparte de las secuencias de repetición terminal invertida (RTI) del VAA de serotipo 2 en cada extremo del genoma vírico de ADN monocatenario, se han eliminado todas las demás secuencias víricas y se han sustituido por el casete de expresión Fab anti-VEGF humanizado y los elementos de control necesarios para impulsar la expresión del transgén. El genoma vírico está encapsidado en una cápside de VAA8, lo que da lugar a un vector vírico recombinante que puede impulsar la expresión del Fab anti-VEGF en células humanas transducidas, pero que es incapaz de replicarse en células huésped en ausencia de un virus auxiliar y de VAA de tipo natural.

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):	

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense):

Triple transfección de la estirpe celular HEK293 con vectores (plásmidos): 1) vector transgénico: un plásmido que contiene el genoma del vector clínico VAA con el transgén flanqueado por RTI, 2) vector de encapsidación y pseudotipado: un plásmido con genes *rep* y *cap* y 3) vector auxiliar: un plásmido con genes auxiliares adenovíricos.

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) No procede

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El casete de expresión comprende:

- Repeticiones terminales invertidas (RTI) 3' y 5' de VAA2
- Promotor CAG (CB7):
 - Estimulador inmediato-temprano del citomegalovirus,
 - Promotor de la β -actina de pollo,
 - Intrón de β -actina de pollo
- Fab anti-VEGF humanizado
- Señal de poliadenilación

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

- Repeticiones terminales invertidas (RTI) 3' y 5' de VAA2: virus adenoasociado, serotipo 2
- Promotor CAG (CB7):
 - Estimulador inmediato-temprano del citomegalovirus: citomegalovirus,
 - Promotor de la β -actina de pollo: pollo,
 - Intrón de β -actina de pollo: pollo,
- Fab anti-VEGF humanizado: ser humano
- Señal de poliadenilación de la β -globina de conejo: conejo

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

- Secuencias RTI 3' y 5': secuencias de acción cis necesarias para la replicación y la encapsidación del genoma vectorial
- Fab anti-VEGF humanizado: parte terapéutica del OMG
- Intrón de β -actina de pollo: Función común para aumentar la expresión del gen, que ha demostrado que mejora la acumulación del nivel estable de ARNm para la traducción
- Estimulador/promotor: estimulan la expresión del transgén
- Señal de poliadenilación: proporciona secuencias cis para una poliadenilación eficiente del ARNm

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): El fragmento de inserción descrito es recombinante y sustituye completamente al genoma del organismo parental: VAA de tipo natural.

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 checked="" 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):
iii) Género: Homo
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie: <i>sapiens</i>
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? <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>humanos</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>animales</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>plantas</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>otros</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	humanos	<input type="checkbox"/>	animales	<input type="checkbox"/>	plantas	<input type="checkbox"/>	otros	<input type="checkbox"/>
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"/>
----------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese: El OMG es incapaz de replicarse, incluso en presencia del virus auxiliar necesario, debido a la falta de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación y la encapsidación

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

Sí No No se sabe

Especifíquese: El OMG es incapaz de replicarse, incluso en presencia del virus auxiliar necesario, debido a la falta de los genes *rep* y *cap* necesarios para la replicación y la encapsidación

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

Sí No No se sabe

Especifíquese: El OMG es incapaz de replicarse ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para la replicación y la encapsidación. Por lo tanto, aunque tenga la capacidad de infectar células, la falta de capacidad de replicación restringirá fuertemente la diseminación.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Por lo general, los virus de ADN como los VAA son estables debido a las propiedades termodinámicas de la molécula de ADN. Dado que el OMG carece de genes *rep* y *cap*, es incapaz de replicarse incluso en presencia de un virus auxiliar, lo que minimiza aún más la probabilidad de variación genética como resultado de la replicación

Además, la actividad terapéutica a largo plazo del OMG no depende de la replicación.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>

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

Letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III (rasgos patológicos, ecológicos y fisiológicos): los virus VAA recombinantes no son patógenos para los seres humanos y los primates no humanos, aunque pueden infectar células de seres humanos y primates no humanos y pueden persistir dentro de las células infectadas en forma episómica. Los virus VAA recombinantes no son tóxicos, virulentos, alergénicos ni portadores (vectores) de un patógeno. No se replican ni activan otros virus latentes y no pueden colonizar otros organismos.

Inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del Anexo III (consideraciones relativas a la salud humana y animal, así como a la sanidad vegetal): los virus VAA recombinantes y/o sus productos metabólicos no tienen efectos tóxicos ni alergénicos en seres humanos, animales o plantas. Los virus VAA recombinantes no son patógenos y no tienen capacidad de colonización.

Además, como el OMG carece de los genes víricos rep y cap no puede replicarse, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El OMG se puede detectar mediante diferentes técnicas de PCR utilizando cebadores/sondas específicas contra la región codificante del Fab anti-VEGF.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Técnicas basadas en la PCR con cebadores/sondas específicas para la región codificante del Fab anti-VEGF.

F. Información sobre la liberación

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

Estudio clínico de fase 3, aleatorizado, con ocultación parcial, controlado, para evaluar la eficacia y la seguridad de la genoterapia con RGX-314 en participantes con DMAEn (ASCENT

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): En España se llevará a cabo en los siguientes centros: Hospital De Conxo (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago) (Rua De Ramon Baltar S/n, 15706, Santiago De Compostela), Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria (Avenida Marítima del Sur S/N, 35016, Las Palmas de Gran Canaria), Hospital La Arruzafa (Avenida de la Arruzafa 9, 14012, Córdoba), Hospital Universitario Puerta De Hierro De Majadahonda (Calle De Manuel De Falla 1, 28222, Majadahonda, Madrid), Hospital Universitario 12 de Octubre (Bloque D Avenida De Cordoba S/n, 28041, Madrid), Hospital de La Santa Creu i Sant Pau (Pº. Sant Antoni M. Claret, 167, 08025, Barcelona), Hospital Universitario de Bellvitge (Carrer de la Feixa Llarga, s/n, 08907, Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Instituto de Microcirugía Ocular (IMO) (Calle De Josep Maria Llado, 3, 08035, Barcelona), Hospital Clinic De Barcelona-Seu Maternitat (Carrer Sabino de Arana s/n, 08028, Barcelona) y Clinica Baviera (Paseo de la Castellana 20, 28046, Madrid).</p>
<p>b) Área del lugar (m²): No procede</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No procede</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No procede</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Dosis por paciente de la cohorte 1: $6,4 \times 10^{10}$ copias genómicas (CG)/ojo ($3,2 \times 10^{11}$ CG/ml)</p> <p>Dosis por paciente de la cohorte 2: $1,3 \times 10^{11}$ CG/ojo ($6,5 \times 10^{11}$ CG/ml)</p> <p>El OMG se administra por vía subretiniana (200 µl en una sola dosis)</p> <p>Tras la administración, la excreción de partículas infecciosas de VAA se considera altamente improbable</p>

b) Duración de la operación: El OMG se administra en dosis única en un día

c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El OMG se administrará a los pacientes en el hospital/quirófano. Las muestras de los participantes (humor acuoso, orina y suero) se extraerán en la clínica y las analizará un laboratorio cualificado (para determinar las concentraciones de proteínas transgénicas y evaluaciones analíticas sistemáticas). Durante la administración del OMG y la extracción de muestras se aplican las prácticas sistemáticas establecidas para el manejo de materiales con posible riesgo biológico, así como equipos de protección que incluyen batas de laboratorio y guantes. Las instrucciones para la recogida, tratamiento y transporte de las muestras clínicas figuran en el Manual del Laboratorio. Las prácticas convencionales para la eliminación de materiales con riesgo biológico en el entorno sanitario cubren las roturas accidentales durante las extracciones de sangre.

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

El OMG se envía al centro clínico a ≤ -60 °C y se conserva en la farmacia del hospital entre 2 °C y 8 °C durante no más de 8 semanas. El OMG se administrará a los pacientes en un quirófano independiente en condiciones ambientales hospitalarias. Las partículas de OMG dispersadas pueden entrar en las aguas residuales del hospital a temperatura 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

No procede

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:	<i>sapiens</i>
v) Subespecies:	<i>sapiens</i>
vi) Cepa:	N/A
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	N/A
viii) Patovar:	N/A
ix) Nombre vulgar:	N/A

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

Se prevé que la administración del gen que codifica el Fab anti-VEGF mediante una administración única del OMG podría aportar una fuente duradera de actividad Fab anti-VEGF en la retina para el tratamiento de la DMAEn

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

No se prevén 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:		

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 un virus incapaz de replicarse derivado del VAA2 (RTI) y del VAA8 (cápside). Las modificaciones genéticas no afectan a su supervivencia fuera del huésped ni a su modo probable de diseminación. Sin embargo, la falta de capacidad de replicación impide la multiplicación y, por tanto, limita seriamente su capacidad de diseminación. Se ha controlado la excreción de vectores de VAA tanto en seres

humanos como en animales; la excreción es transitorio y se sitúa en niveles bajos. No se prevé que el OMG pueda establecerse en ningún ecosistema conocido.

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

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

No procede

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: El único mecanismo por el que podría mobilizarse el transgén es a través de una triple coinfección de la misma célula huésped por el OMG (vector clínico que contiene el transgén), VAA de tipo natural (que aporta las funciones rep y cap) y un virus auxiliar (adenovirus o herpesvirus). Estadísticamente, dicho supuesto de coinfección triple es un acontecimiento muy raro. Si se produjera, daría lugar a la producción de partículas de OMG y VAA de tipo (seudo)natural (que seguirían careciendo de los genes rep y cap y, en consecuencia, no podrían ser autosuficientes).

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.)

El OMG es un virus incapaz de replicarse derivado del VAA2 (RTI) y del VAA8 (cápside). Las modificaciones genéticas no afectan a su huésped natural ni a su tropismo tisular.

No se han realizado estudios específicos sobre la transmisión del OMG entre seres humanos o animales ni sobre el efecto ecológico del vector en entornos naturales simulados.

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

Ninguna conocida ni prevista

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La posible liberación del OMG al medio ambiente solamente se analizará en el suero, la orina y las lágrimas obtenidas de los participantes en el estudio RGX-314-2103, realizado únicamente en EE. UU. (que recibieron las mismas dosis que se van a evaluar en RGX-314-3101, el estudio cuya autorización se solicita ahora). Las muestras se analizarán para la detección y cuantificación del OMG basándose en una RCPc específica. Dada la excreción transitoria y mínima del vector ABBV-RGX-314 tras la administración subretiniana observada en el estudio de fase 1/2a RGX-314-001, la excreción del vector en seres humanos no se evalúa adicionalmente en los ensayos fundamentales en curso (RGX-314-2104 y RGX-314-3101). En los estudios fundamentales, se realizará un seguimiento clínico de los participantes.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La posibilidad de que se produzcan efectos en el ecosistema se considera insignificante y no está previsto realizar un seguimiento.

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

No se consideran necesarios planes para detectar la transferencia del material genético a otros organismos que no sean los sujetos tratados.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede.

5. Duración del seguimiento

No procede.

6. Frecuencia del seguimiento

No procede.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

En términos generales, la descontaminación o la gestión del lugar se realizará de acuerdo con las directrices o procedimientos locales de bioseguridad y BSL-I. En caso de derrame, se limitará el perímetro del derrame con toallas de papel y se utilizará un agente viricida adecuado para limpiar la zona. Todos los OMG basados en virus adenoasociados son sensibles a los desinfectantes viricidas adecuados con actividad frente a los virus sin envoltura, como Softa-Man agudo para la desinfección de las manos e Incidin PLUS, las soluciones alcalinas a pH >9, el fenol

al 5 %, el calor (>80 °C durante 60 minutos), la radiación UV y el pH extremo (<2 y >12). Los desinfectantes eficaces requieren un tiempo de contacto mínimo de 20 minutos con el OMG. La destrucción de todo el material utilizado para la manipulación de OMG se realizará siguiendo los procedimientos internos del centro clínico y dependiendo del contenido de los residuos. Solo para los residuos del OMG, se seguirán los procedimientos BSL-1 para la manipulación de agentes biológicos como residuos biopeligrosos, ya que no se conoce que causen enfermedad en el ser humano.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

En términos generales, todo el equipo utilizado durante el procedimiento se eliminará de acuerdo con los procedimientos vigentes sobre riesgos biológicos o se descontaminará con agentes viricidas según dicte el plan local de gestión de residuos con riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales, dispositivo de inyección (cánula subretiniana, jeringa MicroDose y tubo de inyección de líquido viscoso), residuos hospitalarios generales (guantes, batas y accesorios relacionados, etc.).

3. (b) Tratamiento de residuos

Tras la administración del OMG, los viales usados, así como los componentes usados del sistema de administración, se eliminarán de forma compatible con la práctica convencionales de la institución para materiales con riesgo biológico. Además, cualquier instrumento quirúrgico desechable u otros materiales utilizados durante el procedimiento de administración o recogida de líquidos corporales se eliminarán de acuerdo con las prácticas convencionales de bioseguridad de la institución. Todo el material quirúrgico no desechable se limpiará utilizando un desinfectante químico con actividad viricida demostrada (por ejemplo, una solución de hipoclorito al 1 %) y después se esterilizará en autoclave según la práctica habitual de la institución.

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 diseminación inesperada (por ejemplo, derrames), la zona afectada y el perímetro se revestirán con material absorbente y, a continuación, se descontaminarán utilizando los desinfectantes adecuados, tal y como se ha descrito anteriormente. En caso de lesión, el lugar lesionado se desinfectará adecuadamente según las normas de buenas prácticas de bioseguridad y los procedimientos internos.

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

Según el BSL-I el personal sanitario que participe en el ensayo llevará ropa protectora. En caso de derrame, se cubrirá suavemente la zona con toallas de papel

y se utilizará un desinfectante químico adecuado, como Incidin PLUS, para limpiar la zona. El desinfectante se aplicará durante un mínimo de 20 minutos de tiempo de contacto antes de la limpieza.

Se utilizarán detergentes y métodos de desinfección validados adecuados para la descontaminación y la desinfección. El desinfectante y el procedimiento de descontaminación están incluidos en la lista del Instituto Robert Koch de desinfectantes y procedimientos de desinfección actualmente aprobados o en la lista de desinfectantes del VAH (Verbund für Angewandte Hygiene e.V).

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 aplicable ya que no se prevé la exposición de animales, plantas, etc

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

Teniendo en cuenta el riesgo insignificante para la salud humana y el medio ambiente, no se consideran necesarios planes específicos