

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/20/13
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	17 de agosto de 2020
d) Título del proyecto:	HORIZON: Estudio de fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado y con enmascaramiento del evaluador de resultados para evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis de GT005 administradas en una única inyección subretiniana en sujetos con atrofia geográfica secundaria a degeneración macular asociada a la edad.
e) Período propuesto para la liberación:	Diciembre 2020 hasta Noviembre 2022

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Gyroscope Therapeutics Limited
-------------------------------------	--------------------------------

3. Definición del OMG

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

- Insectos	<input type="checkbox"/>
- Peces	<input type="checkbox"/>
- Otro animal	<input type="checkbox"/> Especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
Identidad del OMG (género y especie): Parvoviridae Género: Dependovirus Especie: Vector de virus sin capacidad de replicación obtenido a partir del VAA	
b) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: En general, los virus ADN presentan mayor estabilidad genética que los virus ARN. GT005 no puede replicarse, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, ya que se han eliminado los genes indispensables para la replicación. Las modificaciones genéticas realizadas para generar GT005 no modifican la naturaleza no patógena del VAA2 y, además, no se espera que las modificaciones tengan ningún efecto sobre la gama de hospedadores, la estabilidad o la supervivencia del OMG fuera del hospedador en comparación con las del virus natural. Por consiguiente, cabe esperar que la estabilidad en lo que respecta a los rasgos hereditarios sea equivalente a la del VAA natural. El ADN del VAA natural y de vectores basados en VAA persiste en las células transducidas en forma de concatémeros episómicos circulares (extracromosómicos) en tejidos humanos (Chen y cols., 2005; Schnepf y cols., 2005; Schnepf y cols., 2009). Sin embargo, debido a la carencia de los genes víricos <i>rep</i> y <i>cap</i>, se espera que GT005 permanezca en las células en forma de episomas y no se replicará ni producirá partículas víricas.	

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

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

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: ES.	
- Número de la notificación: B/ES/19/24	
- Estado miembro de la notificación: NL	
- Número de la notificación: B/NL/19/024	

- Estado miembro de la notificación: [DE](#)
- Número de la notificación: [B/DE/20/PEI3944](#)

- Estado miembro de la notificación: [FR](#)
 Número de la notificación: [B/././... Todavía no disponible](#)

- Estado miembro de la notificación: [Reino Unido \(estudio de fase I con GT005 NCT03846193 y el estudio de fase II EXPLORE \(NCT04437368\)\)](#)
- Número de la notificación: [No procede \(uso contenido\)](#).

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"/>
En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: EE.UU, Australia - Número de la notificación: No procede 	

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

La posibilidad de diseminación involuntaria en el ambiente se considera baja. La transmisión de GT005 a un receptor humano no deseado muy probablemente sea aislada, ya que el producto se administrará a un número limitado de personas y será manipulado por un número reducido de profesionales sanitarios en un entorno hospitalario.

Cualquier exposición inadvertida será autolimitada; GT005 se ha diseñado de manera que carezca de capacidad de replicación, incluso en presencia de un virus auxiliar, ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para el rescate/empaquetamiento. Por consiguiente, la probabilidad de que GT005 se vuelva persistente o invasor es insignificante.

La ventaja selectiva conferida a GT005 es que se ha diseñado carente de la capacidad de replicación mediante la omisión de las secuencias Rep y Cap. Además, no se espera que el transgén confiera ninguna ventaja a GT005 en lo que respecta a la supervivencia en el ambiente. No cabe esperar que ninguna de las modificaciones genéticas introducidas en el VAA2 natural durante la construcción de GT005 permita la transferencia o el mantenimiento del material genético en el ambiente (fuera de su especie hospedadora obligatoria) ni afecte a la sensibilidad a agentes inactivadores o la capacidad de supervivencia en el ambiente. Por tanto, el potencial de interacciones ambientales con organismos no diana se considera insignificante.

La probabilidad de transferencia génica a especies distintas de los seres humanos y (algunos) primates es baja, dada la preferencia de hospedadores del VAA. El hospedador natural del VAA2 no mutado es el ser humano. El VAA no infecta plantas ni otros microbios y no se ha demostrado que intervenga en procesos

ambientales. En lo que respecta a la transferencia (no intencionada) de genes a seres humanos y primates, la probabilidad es baja, puesto que GT005 se modifica a partir del VAA2 natural y no puede replicarse de forma independiente, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para el rescate/empaquetamiento. Estas modificaciones genéticas no afectan a su gama natural de hospedadores ni al tropismo tisular.

No se prevé ningún impacto ambiental inmediato o diferido. La posibilidad de impacto ambiental por parte de las interacciones entre GT005 y seres humanos es insignificante. Se desconoce si el VAA2 natural interviene en procesos ambientales. No respira ni contribuye en los procesos de producción primaria ni descomposición. No muestra actividad metabólica en su forma de virión.

GT005 será administrado por profesionales médicos en un entorno hospitalario mediante inyección subretiniana a los pacientes que reúnan los requisitos. GT005 no puede replicarse en el cuerpo humano; y se prevé que la diseminación a través de las lágrimas y la saliva y la biodistribución a través de la sangre sean bajas y transitorias, según una evaluación preclínica, datos clínicos intermedios de GT005 del estudio FOCUS y la experiencia clínica con otros productos de VAA2r administrados por vía subretiniana.

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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- Mamíferos

- Insectos

- Peces

- Otro animal

(Especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): No procede.
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado
iv) Subespecie:
v) Cepa: No procede.
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): Serotipo 2
vii) Nombre vulgar: Virus adenoasociado tipo 2 (VAA-2)

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: SÍ <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: i) Sí <input checked="" type="checkbox"/> En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: Atlántico <input checked="" type="checkbox"/> Mediterráneo <input checked="" type="checkbox"/> Boreal <input checked="" type="checkbox"/> Alpino <input checked="" type="checkbox"/> Continental <input checked="" type="checkbox"/> Macaronésico <input checked="" type="checkbox"/> ii) No <input type="checkbox"/> iii) No se sabe <input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
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

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPC) Cultivo vírico Enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA)
--

5. b) Técnicas de identificación

Como en B5a

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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El VAA natural no se clasifica en los grupos de riesgo 2, 3 o 4 según la Directiva 2000/54/CE sobre protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (anexo III de la Directiva). Se ha designado como agente biológico del grupo de riesgo 1, definido en la UE como «uno con pocas probabilidades de producir enfermedades en humanos».	

7. ¿Es el organismo receptor, 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		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
Humanos	<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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No procede, ya que el vector no es capaz de replicarse ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, pues carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para el rescate/empaquetamiento.		
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede, ya que el vector no es capaz de replicarse como se ha mencionado anteriormente.		
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> No procede.	Asexual <input type="checkbox"/> No procede.
d) Factores que afectan a la reproducción: La reproducción del VAA natural es dependiente de la coinfección por un virus auxiliar (p. ej., adenovirus o herpesvirus). La capacidad de replicación depende de las secuencias víricas <i>rep</i> y <i>cap</i> . GT005 es un VAA atenuado (recombinante): se han eliminado los genes esenciales para la replicación del ADN y el empaquetamiento del ADN en una partícula de VAA.		

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) En la forma latente, los VAA tienen la capacidad de formar concatémeros extracromosómicos que permanecen episómicos durante periodos de tiempo prolongados.	

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

El VAA natural es un virus sin envoltura, con una cápside estable. Se han realizado extensos estudios con vectores de VAA que han demostrado que la exposición al calor, la radiación UV o un pH extremo puede inactivar las partículas de vectores recombinantes. Por ejemplo, las partículas de VAA son resistentes a un pH de 3 a 9 y pueden resistir el calentamiento hasta 56 °C durante 1 hora (Berns y Bohenzky, 1987).

No se prevé que ninguna de las modificaciones genéticas introducidas en el VAA2 natural durante la construcción de GT005 afecte al modo de transmisión, la capacidad de supervivencia en el medio ambiente ni la sensibilidad a fármacos inactivadores.

10. a) Vías de diseminación

La diseminación del VAA natural se produce principalmente a través de las vías respiratorias, aunque se ha planteado la hipótesis de la transmisión sexual.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Coinfección por un virus auxiliar. Sin embargo, GT005 no es capaz de replicarse, independientemente de la presencia de 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)

B/ES/19/24

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

Eliminación de las secuencias víricas Rep y Cap, con la consiguiente pérdida de la capacidad de replicación y la inserción del transgén para el tratamiento de pacientes con atrofia geográfica como consecuencia de la degeneración macular relacionada con la edad.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
Plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteriófago	<input type="checkbox"/>
Virus	<input type="checkbox"/>
Cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Se utilizan tres plásmidos de ADN para la producción de GT005	

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Los plásmidos utilizados en la fabricación de GT005 pueden replicarse en bacterias. La gama de hospedadores, la especificidad tisular y el tropismo del VAA están determinados por la cápside. La cápside de GT005 está compuesta de las mismas proteínas que la del VAA2 natural, por lo que la gama de hospedadores y el tropismo del vector GT005 y del VAA2 natural son los mismos.

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: **Kanamicina**

e) Fragmentos constituyentes del vector

El plásmido 1 codifica la expresión transgénica del FIC flanqueado por el casete mediante secuencias repetidas terminales invertidas de AAV2.
 El plásmido 2 codifica los genes *rep* y *cap* de VAA2.
 El plásmido 3 codifica las funciones auxiliares víricas para la producción del vector.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) Transformación

ii) Electroporación

iii) Macroinyección

iv) Microinyección

v) Infección

vi) Otros, (especifíquense) **Transfección**

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: **ADNc del factor del complemento con elementos promotores y potenciadores.**

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

El ADNc del transgén es de origen humano. Las otras secuencias del genoma y de los elementos promotores y potenciadores son sintéticas, víricas y de origen mamífero.

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

El ADNc del transgén humano codifica una forma recombinante de un factor del complemento humano natural. Los otros elementos del vector garantizan el empaquetamiento del genoma y la expresión del gen.

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

- En un plásmido libre

- Integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): **Principalmente como concatémeros episómicos en las células hospedadoras**

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 type="checkbox"/>
- Insectos	<input type="checkbox"/>
- Peces	<input type="checkbox"/>
- Otro animal	<input type="checkbox"/> (Especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense) Humano: ADNc del factor del complemento	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): No procede.
iii) Género: Homo
iv) Especie: H. sapiens
v) Subespecie: No procede.
vi) Cepa: Sapiens
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede.
viii) Patovar: No procede.
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 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"/> El VAA puede integrarse en el ADN del hospedador. En ausencia de proteínas Rep, los transgenes flanqueados por RTI codificados dentro del VAA recombinante pueden formar concatémeros circulares que persisten en forma de episomas en el núcleo de las células transducidas.	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: <i>GT005 carece de los genes rep y cap, de manera que no pueden replicarse, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar.</i>

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: GT005 no puede entrar en un ciclo infeccioso ni siquiera en presencia de la función auxiliar.		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: No se ha demostrado que GT005 sea patógeno.		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

<p>Se prevé que los rasgos genéticos del organismo modificado sean estables, teniendo en cuenta la estabilidad genética demostrada del VAA natural original, y también porque la actividad terapéutica de GT005 no depende de la replicación del vector de VAAr.</p> <p>Podría producirse una recombinación homóloga entre GT005 y VAA natural si ambos estuvieran presentes en la misma célula que también fue infectada por un virus auxiliar. Esta recombinación solo podría dar lugar al intercambio del casete de expresión del transgén con los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> del virus natural. Sin embargo, no es posible que el genoma del VAA contenga los genes <i>rep/cap</i> y el transgén, ya que se encuentra fuera del límite de empaquetamiento del virión. Además, las regiones de homología entre GT005 y un posible VAA natural coinfectante se limitarían a las RTI, ya que los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> se han eliminado de GT005; por consiguiente, es probable que esto disminuya aún más la posibilidad de recombinación.</p> <p>El único mecanismo por el que se movilizaría el transgén es mediante una triple infección de la misma célula por GT005 (que contiene el transgén), VAA natural (que proporciona las funciones Rep y Cap) y un virus auxiliar. Si esto ocurriera, daría lugar a la producción de más VAA naturales y más partículas del vector GT005, que aún podrían carecer de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> y, por tanto, no serían autosostenibles.</p>

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 siguientes?	Humanos	<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

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: **Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPc)**

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: **Las mismas que en E4a**

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de este trabajo es un estudio clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de GT005 para el tratamiento de pacientes con atrofia geográfica como consecuencia de la degeneración macular seca relacionada con la edad.

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

No

En caso afirmativo, especifíquese: **GT005 será administrado por profesionales médicos en determinados centros hospitalarios mediante inyección subretiniana a los pacientes que reúnan los requisitos. Cabe señalar que los seres humanos son hospedadores naturales del VAA, las infecciones son asintomáticas y no se ha demostrado que el VAA cause ninguna enfermedad apreciable. Asimismo, se ha demostrado que la administración dependiente de la dosis de OMG basados en VAA a seres humanos es segura.**

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

VISSUM Mirasierra, Madrid, HM San Chinarro (Farmacia del hospital local), Madrid y Centros del estudio clínico, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

b) Área del lugar (m²): **No procede.**

i) lugar real de la liberación (m²):

ii) Área de liberación más amplia (m²):

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: **No procede.**

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: **No procede.**

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Cada vial de GT005 contiene 1,01E12 en un volumen total de 0,5 ml. Se propone incluir en el estudio a unos 14 pacientes en España y asignar a algunos de ellos al grupo de control. Las partículas máximas del genoma del vector (incluidos los viales de reserva) que se liberarán en todo el estudio no son superiores a 2,8E13.

b. Duración de la operación: **Hasta 1 hora.**

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El producto en investigación se suministrará a diversos centros hospitalarios para garantizar que no se conservará a largo plazo. Dado que GT005 se considera un OMG de riesgo tipo 1, y que se utiliza en un ensayo clínico, su uso se limitará a centros hospitalarios que habrán sido auditados para la gestión de materiales biológicos peligrosos e infecciosos, incluidos el almacenamiento y la gestión de residuos. Se implementarán medidas de bioseguridad de Nivel 1. Todo el personal implicado del centro recibirá formación sobre las prácticas correctas de bioseguridad que se aplicarán durante la descongelación, el transporte a la sala de administración, las precauciones durante la administración y la eliminación de cualquier residuo biológico. Dicha formación comprende, entre otras cosas, el uso de ropa y guantes protectores adaptados, la presencia de un equipo contra derrames y la descontaminación de los residuos antes de su eliminación como residuos biopeligroso.

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

Sala de tratamiento del hospital y de condiciones interiores ambientales para la administración a los pacientes del ensayo clínico. El producto en investigación (GT005) se conservará a ≤ -60 C, descongelado a temperatura ambiente y mantenido a temperatura ambiente hasta la administración al paciente (en las 24 horas siguientes a la descongelación).

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): No procede.
iii)	Género: Homo
iv)	Especie: sapiens
v)	Subespecies: sapiens
vi)	Cepa: No procede.
vii)	Cultivar/Línea de reproducción: No procede.
viii)	Patovar: No procede.
ix)	Nombre vulgar: Humano

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

La secuencia génica que codifica el transgén se introducirá en las células retinianas diana de los pacientes, en los que se espera que persista de forma episómica.

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

Ninguno

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 <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		

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

No existe un ecosistema conocido en el que GT005 pueda establecerse con éxito.

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

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy improbable. GT005 se inyectará en el espacio subretiniano y no puede replicarse. Debido al bajo número de copias de ADN del vector potencialmente liberadas al medio ambiente por diseminación, es muy improbable la transferencia horizontal de genes.
b) De otros organismos al OMG: Muy improbable. La exposición a AAV competentes para la replicación podría estar mediada teóricamente por el producto en investigación ya sea por la generación del VAAcr mediante recombinación de plásmidos de producción durante la fabricación o por la recombinación homóloga de un VAA natural existente con GT005 en las células de un paciente (coinfestado por un virus auxiliar). En cuanto al VAAcr, las posibles vías de exposición serán las mismas que para GT005; sin embargo, la probabilidad de transmisión del VAAcr se considera incluso menor que la del GT005, ya que GT005 se analiza para determinar la ausencia de VAAcr como parte de los análisis de pruebas de control de calidad (QC). La probabilidad de un episodio de recombinación homóloga <i>in vivo</i> también es muy baja, pues precisa una triple infección de la misma célula, seguida de un episodio de recombinación. Además, las regiones de homología entre GT005 y VAA natural se limitan a las RTI, porque los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> se eliminan del vector recombinante.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: El material genético de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> junto con el transgén tendrían un tamaño demasiado grande para ser empaquetados en una cápside de VAA. Por tanto, es muy improbable que la recombinación dé lugar a un vector con capacidad de replicación que contenga el transgén. Cualquier recombinación daría lugar a la expresión del transgén por las células infectadas.

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.)

Ninguna.

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

Ninguna conocida ni prevista, ya que no se ha demostrado que el VAA natural intervenga en ningún proceso biogeoquímico.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se está haciendo un seguimiento de los pacientes para determinar la expresión del FIC en el estudio a fin de obtener su autorización.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se considera necesaria la monitorización.

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

El genoma del vector contiene secuencias únicas que no se prevé que se encuentren en muestras clínicas no expuestas al vector. Se están utilizando métodos basados en Reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos del genoma del vector para detectar la presencia de secuencias de ADN del vector en sangre, orina, lágrimas y saliva en los pacientes tratados con GT005.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

Los pacientes serán objeto de seguimiento hasta 48 semanas después de la administración y, a continuación, tendrán la opción de participar en un estudio de seguimiento a largo plazo, que es un requisito administrativo para productos de genoterapia en Europa.

Se obtendrán muestras de sangre, orina, lágrimas y saliva para determinar la diseminación del vector de 12 a 24 horas después de la administración y un día, una semana y cinco semanas después de la intervención quirúrgica en los pacientes tratados con GT005 en el estudio clínico de fase I (NCT03846193).

6. Frecuencia del seguimiento

Durante las visitas del estudio definidas en el protocolo aprobadas por las autoridades sanitarias.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No se requieren procedimientos adicionales posteriores a la liberación en las instalaciones donde se prepara y administra el OMG a los pacientes que los que se proporcionan en el manual de farmacia y que están cubiertos por los procedimientos y políticas estándar del sitio.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales abiertos de GT005 y todos los kits de tratamiento sin abrir o vencidos se destruirán como se describe en el manual de farmacia.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Viales del producto en investigación utilizados.
- Equipo de preparación utilizado; jeringas, agujas, viales.
- Equipo de inyección utilizado.
- Recipientes utilizados para transportar equipos potencialmente contaminados hacia las instalaciones de almacenamiento y desde éstas.
- Equipo de protección personal utilizado durante la preparación y administración de la dosis.
- Equipo utilizado para la obtención de muestras de pacientes tras la administración.

Se prevé que no se generarán más de 42 ml de residuo del producto en todo el estudio.

3. (b) Tratamiento de residuos

Las jeringas utilizadas en la preparación de la dosis se destruirán conforme a los procedimientos locales del hospital. Los demás instrumentos desechables u otros materiales utilizados durante el procedimiento de preparación y administración de la dosis se eliminarán como residuos de riesgo biológico. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (p. ej., riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o la incineración dentro o fuera del centro conforme a las normas del centro. Tras la manipulación y administración de GT005, el vector no utilizado que quede en los viales, los viales con diluyente y los viales de administración utilizados durante la preparación y administración de GT005 se destruirán en el centro. Todos los kits de tratamiento sin abrir o caducados deberán destruirse en el centro cuando así lo indique el CRA sin enmascaramiento.

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

GT005 se administrará en un entorno hospitalario controlado. La exposición o el vertido accidentales de GT005 se mitigarán con las precauciones habituales recogidas en el Manual de farmacia, que se facilitará a todo el personal clínico que intervenga en la preparación y administración del producto. En caso de derrame, contener el vertido y descontaminar la zona con un desinfectante, como hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente (p. ej., viricida), siguiendo las instrucciones del fabricante. En todo momento durante el procedimiento de administración se dispondrá de un equipo contra derrames. Los detalles se recogen en el Manual de farmacia del producto en investigación (PEI), en el que se describe la manipulación del PEI en la farmacia y los procedimientos de administración, que se entregará al centro durante la visita inicial (antes de que empiece el estudio).

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

Si las personas que trabajan con GT005 entran en contacto directo con el producto (por inhalación o inyección accidental durante la administración, o a través de muestras de sangre obtenidas poco después de la administración), no cabe esperar que se produzcan efectos inmediatos o diferidos distintos de los previstos para los receptores (pacientes del estudio): podría producirse una respuesta inmunitaria (dependiente de la dosis) a GT005 que no afectará al bienestar general de estas personas.

En caso de salpicaduras en el ojo, se enjuagará el ojo con colirio durante 15 minutos y el paciente acudirá posteriormente al servicio de urgencias del hospital para su evaluación. En caso de inyección accidental de material que contenga GT005, se estimulará la hemorragia de la herida, se lavará bien la zona con agua y jabón y el paciente acudirá al servicio de urgencias del hospital para su evaluación.

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, ya que no se prevé exposición de plantas ni animales. El hábitat pronosticado de GT005 es el ser humano, donde cabe esperar que persista en estado lisogénico. GT005 es una versión desactivada del VAA2 natural, modificada mediante la eliminación de los genes *rep* y *cap*, que le impiden replicarse incluso en presencia de un virus auxiliar.

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

No se prevén reacciones adversas. Los VAA se encuentran con frecuencia en seres humanos y animales, pero no son patógenos, virulentos, alérgenos ni portadores (vectores) de un patógeno. La gama de hospedadores conocida incluye seres humanos y primates no humanos. En condiciones naturales, se ha comprobado que

el VAA natural se transmite a los seres humanos en presencia de un virus auxiliar.
No activa virus latentes y no es capaz de colonizar otros microorganismos.