

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/24/10
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	24 de abril de 2024
d) Título del proyecto:	Estudio randomizado, controlado, ciego y multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos dosis de AGTC-501 en comparación con un grupo control sin tratamiento en participantes varones con retinitis pigmentaria ligada al cromosoma X.
e) Período propuesto para la liberación:	sep 2024- sep 2030

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Beacon Therapeutics
-------------------------------------	---------------------

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"/>

<p style="text-align: right;">- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p style="margin-left: 20px;">Family: <i>Parvoviridae</i> Genus: <i>Dependovirus</i> Species: <i>Virus adenoasociado</i></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 style="margin-left: 20px; color: blue;">El AAV es un virus de ADN monocatenario que tiene un alto grado de estabilidad genética, como demuestra el alto grado de conservación de la secuencia de los genes rep y cap de múltiples serotipos de AAV.</p> <p style="margin-left: 20px; color: blue;">El AGTC-501 es un vector de AAV recombinante en el que los genes AAV rep y cap naturales se sustituyen por el casete de expresión RPGR. Así, el AGTC-501 es incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus cooperador, como el adenovirus, ya que carece de los genes rep y cap necesarios para la replicación y el empaquetado, respectivamente.</p> <p style="margin-left: 20px; color: blue;">Por lo tanto, se espera que el AGTC-501 tenga una alta estabilidad genética. Los genomas del vector de AGTC-501 se evalúan mediante una ddPCR específica antes de su liberación. Todos los lotes se secuencian para confirmar la ausencia de cambios.</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"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: FR y DE	

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: No procede. - Número de la notificación: No procede. 	

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:

- Estado miembro de la notificación: GB
- Número de la notificación: NA

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

No se espera que la liberación del AGTC-501, tal como se describe en esta solicitud, provoque un impacto medioambiental adverso por las siguientes razones:

1. Riesgo mínimo de diseminación del AGTC-501 en el medio ambiente: El AGTC-501 se administrará en dosis única mediante inyección subretiniana a los participantes del estudio (varones de entre 12 y 50 años) con una enfermedad ocular denominada retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X. El AGTC-501 se administrará a los pacientes por profesionales sanitarios formados en un entorno hospitalario controlado.

2. Falta de patogenicidad del virus parental y del OMG: A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 80 % para algunos serotipos humanos comunes, no se han identificado efectos patógenos de los AAV. Las modificaciones que han conducido a la generación del OMG, AGTC-501, no han elevado la patogenicidad.

3. OMG incompetente para la replicación: El AGTC-501 es un vector de AAV recombinante no patógeno que carece de todos los genes virales del AAV y no puede replicarse sin las funciones de cooperación y las actividades de los virus cooperadores específicas de los AAV. La replicación del AGTC-501 solo podría darse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped fuera infectada por un AAV natural y un virus cooperador como el adenovirus humano o el virus del herpes simple. De producirse la replicación, los únicos productos esperados serían el AGTC-501 y el AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.

4. Riesgo mínimo de transmisión por diseminación viral del AGTC-501: El AGTC-501 es incompetente para la replicación y no se espera que sobreviva, se multiplique o se disperse si se desprende intacto de los pacientes a los que se ha administrado el AGTC-501. Se sabe que las terapias génicas con AAV se diseminan a través de los fluidos corporales. Se ha demostrado sistemáticamente que los vectores se diseminan durante un breve periodo de tiempo, pero luego se vuelven indetectables en los fluidos corporales. Se espera que la carga viral diseminada en los fluidos corporales sea baja, en comparación con la dosis necesaria para dar lugar a una expresión génica significativa en los seres humanos.

La eliminación de los genomas del vector AGTC-501 en sangre total, muestras de saliva y frotis lagrimales se evaluará hasta que no se observen más diseminaciones en diferentes visitas del estudio, comenzando en las visitas de selección a lo largo del estudio hasta la visita de fin de ensayo. Se pedirá a los participantes del estudio que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante los 3 meses posteriores a la administración del tratamiento.

Hasta la fecha, en ninguna de las dosis administradas en los estudios Horizon, Skyline y Dawn en curso se ha observado ADN del vector en sangre y, dado que los vectores de AAV no se replican, el promotor considera que el riesgo de transmisión a personas no tratadas es bajo, con un impacto medioambiental insignificante.

5. Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: Hasta la fecha, ningún ensayo clínico con AAV ha notificado incidencias de mutagénesis por inserción.

6. Expresión transgénica específica de las células oculares: El AGTC-501 utiliza el promotor del GRK1 humano que limita la expresión del transgén RPGR a las células retinianas del ojo.

7. Riesgo mínimo asociado al transgén: En conjunto, los resultados obtenidos hasta la fecha no indican toxicidad significativa relacionada con el vector y demuestran la viabilidad de la transferencia génica con administración subretiniana. No se han insertado en el OMG genes de toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento u otros genes que pudieran ser potencialmente dañinos.

En general, el riesgo para las personas (como otros pacientes no participantes, el personal del centro, etc.), 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

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): *Parvoviridae*

ii) Género: *Dependovirus*

iii) Especie: *Dependoparvovirus adenoasociado A*

iv) Subespecie:

v) Cepa:

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): *rAAV2*

vii) Nombre vulgar: *Virus adenoasociado recombinante*

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): X Los huéspedes son humanos	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

5. a) Técnicas de detección

El AVV puede detectarse mediante qPCR con cebadores específicos del genoma del virus.

5. b) Técnicas de identificación

El AVV puede detectarse mediante qPCR con cebadores específicos del genoma del virus. Asimismo, puede identificarse mediante secuenciación.

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 AAV responde a la definición de agente biológico del grupo de riesgo 1 según la Directiva 2000/54/CE, que se define como «agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre».

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El tiempo de generación de AAV naturales en un ecosistema natural será muy alto, dependiendo del momento de la coinfección con el virus cooperador.

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

El AVV únicamente se replica en presencia de un virus cooperador. Por lo tanto, su tiempo de generación varía en función de la presencia o ausencia de un virus cooperador.

c) Modo de reproducción

No procede

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

Los AAV naturales necesitan un virus cooperador (adenovirus o herpesvirus) para replicarse de forma eficaz.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

Los AAV no forman estructuras de supervivencia.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los AAV pueden persistir en el medio ambiente durante largos periodos de tiempo (se cree que del orden de varias semanas), ya que son relativamente resistentes a la deshidratación. Podrían sobrevivir durante largos periodos en el medio ambiente y seguir siendo infecciosos, se cree que durante varias semanas. El AAV, al ser un virus sin envoltura, puede tolerar una gran variedad de pH (3-9) y temperaturas elevadas (55°C durante 1 hora). Sin embargo, como ocurre con todos los virus, la replicación de los AAV no puede producirse fuera de una célula huésped. El tratamiento con sustancias como lejía al 10 % destruye las partículas víricas en 20 minutos.

10. a) Vías de diseminación

Los AAV pueden transmitirse por contacto directo o indirecto con un paciente afectado a través de la diseminación del vector. Los AAV pueden transmitirse por inhalación, ingestión y, posiblemente, por transmisión sexual. Sin embargo, el AAV es un dependovirus y, por lo tanto, no puede replicarse sin la coinfección con un virus cooperador.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del AAV natural únicamente es posible en células que han sido coinfectadas con un virus cooperador (por ejemplo, adenovirus o virus del herpes simple).

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

El resultado previsto de las modificaciones genéticas en el AGTC-501 era generar un AAV recombinante carente de genes virales, a excepción de las repeticiones terminales invertidas (ITR), de modo que el vector fuera incompetente para la replicación y sirviera únicamente para introducir el transgén funcional que codifica el gen hRPGR en pacientes con retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X que presentan la mutación del gen RPGR.

Una vez administrado a los pacientes, el gen hRPGR se expresará en las células oculares del huésped, lo que dará lugar a la producción de la proteína RPGR y facilitará el rescate funcional y morfológico de los fotorreceptores, con la consiguiente mejora de la visión.

La proteína RPGR es una proteína no tóxica que se espera que se metabolice de forma natural y de la misma manera que la RPGR endógena humana.

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

cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
<p>b) Identidad del vector:</p> <p>Para producir el principio activo AGTC-501 se utilizan dos rHSV cooperadores. Un rHSV contiene los genes rep y cap del AAV (rHSV-rep/cap) y el segundo rHSV contiene un casete de expresión para un gen terapéutico de interés (GOI) flanqueado por las repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV. Ambos se utilizan para coinfectar de manera simultánea células de riñón de crías de hámster en suspensión adaptadas a un medio sin suero (SF-sBHK), lo que da lugar a la generación del vector del virus adenoasociado recombinante (rAAV).</p>	
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>Células de mamífero.</p>	
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/> (No)</p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p>	
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>El vector de terapia génica rAAV2tYF-GRK1-hRPGR se produce utilizando un sistema de complementación de virus del herpes simple recombinante (rHSV) en células de riñón de crías de hámster en suspensión (sBHK) adaptadas a un medio sin suero (SF-sBHK) (Small <i>et al.</i>, 2016). El sistema emplea dos virus cooperadores de rHSV.</p> <p>Los fragmentos del vector que acaban en el OMG son las repeticiones terminales invertidas (ITR), el promotor GRK, el ADNc para RPGR, la señalización de poli-A y la proteína de la cápside del AAV2 tYF.</p>	
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense) Coinfección en las células SF-sBHK.</p>	

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: El fragmento de inserción contiene un promotor del receptor acoplado a proteína G quinasa 1, un transgén del marco de lectura abierto 15 del regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria humana con codones optimizados y una señal de poliadenilación. El casete está flanqueado por las repeticiones terminales invertidas del AAV2.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Promotor y potenciador del receptor acoplado a proteína G quinasa 1: <i>Homo sapiens</i> Transgén del marco de lectura abierto 15 del regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria humana con codones optimizados: <i>Homo sapiens</i> Secuencia de poliadenilación: mamíferos El fragmento de inserción también contiene las ITR del AAV2 que son las únicas secuencias de ADN viral en el vector.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG <ul style="list-style-type: none">• Promotor y potenciador del receptor acoplado a proteína G quinasa 1: su objetivo es impulsar la expresión génica.• Transgén del marco de lectura abierto 15 del regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria humana con codones optimizados: la transferencia génica puede ser eficaz para el tratamiento de pacientes con retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X.• Secuencia de poliadenilación: termina la transcripción del gen.• ITR: para facilitar la replicación y el empaquetado del casete en la cápside.
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: <ul style="list-style-type: none">- en un plásmido libre <input type="checkbox"/>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/>- Otros especifíquense):
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>

En caso afirmativo, especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	Sapiens
v) Subespecie:	
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/línea de reproducción:	
viii) Patovar:	
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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 genoma viral del AGTC-501 se ha modificado significativamente en comparación con el AAV parental, eliminando todos los genes virales y sustituyéndolos por un casete de expresión. Esta modificación ha hecho que el AGTC-501 sea incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de virus cooperadores como el adenovirus, ya que carece de los genes rep y cap necesarios respectivamente para la replicación y el empaquetado. Las únicas secuencias virales restantes son las ITR, que son secuencias no codificantes.

Así pues, el AGTC-501 no contiene genes víricos codificantes naturales. La replicación del AGTC-501 solo podría darse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped fuera infectada por un AAV natural (que aporta las funciones rep y cap) y un virus cooperador como el adenovirus o el virus del herpes simple.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Como la replicación del AGTC-501 solo podría darse en el caso extremadamente improbable de que una célula huésped fuera infectada por dos virus distintos, un AAV natural y un virus cooperador como el adenovirus humano o el virus del herpes simple, la probabilidad de diseminación es mucho menor que la del AAV natural.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

No se conocen efectos patógenos del AAV natural en humanos. No se espera que la introducción del casete de expresión, que codifica el hRPGR, dé lugar al desarrollo de patogenicidad. Se espera que la eliminación de los genes víricos al fabricar el vector reduzca aún más el riesgo de patogénesis.

Por lo tanto, no se tiene constancia de que ni los AAV naturales ni el AGTC-501 tengan efectos patógenos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus de ADN monocatenario que demuestra un alto grado de estabilidad genética, por lo que se espera que el AGTC-501 también sea genéticamente estable. Se ha confirmado la integridad del genoma del vector.

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 <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 El AAV no es patógeno y no ha sido clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Por consiguiente, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 conforme a la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El AGTC-501 puede detectarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: El AGTC-501 puede identificarse mediante qPCR y secuenciación.

F. Información sobre la liberación

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

El AGTC-501 va a ser liberado para los fines de un ensayo clínico (protocolo AGTC-RPGR-002) para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una única inyección subretiniana de AGTC-501 en sujetos con retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X.
--

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: la liberación se llevará a cabo en un ensayo clínico en el centro citado a continuación.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Centro 1: Institut de la Màcula i la Retina, S.L - Centro Médico Teknon Dirección: C/Vilana, 12, 08022-Barcelona
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): no procede.

ii) área de liberación más amplia (m ²): no procede.
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No procede, ya que la AGTC-501 se administrará en un entorno hospitalario controlado. Por lo tanto, no se prevé que entre en contacto con ningún biotopo reconocido ni con zonas protegidas.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No procede, ya que la AGTC-501 se administrará en un entorno hospitalario controlado. Por lo tanto, no se prevé que entre en contacto con plantas, animales o el suelo.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>El AGTC-501 se administrará a pacientes asignados a dos grupos diferentes: uno con la dosis alta y otro con la dosis baja. Dependiendo del grupo, las dosis serán las que siguen:</p> <p>Grupo con la dosis alta: $6,8 \times 10^{11}$ vg/ojo</p> <p>Grupo con la dosis baja: $3,7 \times 10^{11}$ vg/ojo</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La duración del estudio se define para cada sujeto como la fecha en la que se da el consentimiento informado firmado por escrito hasta transcurridos 6 años.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>De conformidad con las directrices de bioseguridad aplicables a los organismos modificados genéticamente de clase 1 (Manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS, 2004; Anexo IV de la Directiva 2009/41/CE), los centros médicos suelen seguir las siguientes prácticas estándar de bioseguridad cuando manipulan materiales con un posible riesgo biológico:</p> <p>El AGTC-501 es un fármaco en fase de investigación que se remite a los centros en viales congelados previa solicitud una vez que se confirma que un paciente es apto para el estudio y se programa su tratamiento. Se envía el número necesario de viales de AGTC-501 y diluyente mediante un servicio de mensajería especializado desde el centro de fabricación hasta el farmacéutico o la persona designada sin enmascaramiento del centro del ensayo clínico, de acuerdo con las recomendaciones estándar para el transporte de materiales con un riesgo biológico.</p> <p>El transporte <i>in situ</i> se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos locales para el transporte de material con un riesgo biológico. El producto se diluirá hasta la concentración asignada mezclando una cantidad adecuada de diluyente con una cantidad adecuada de producto farmacológico en función del grupo al que se haya asignado el paciente. Existe un Manual de Farmacia que se facilitará a las farmacias de los centros. Dado que se considera que el AGTC-501 tiene un nivel de bioseguridad 1 y se utiliza en un ensayo clínico, su uso estará restringido a las instalaciones hospitalarias que hayan sido auditadas para la manipulación de material con un riesgo biológico e infeccioso, incluido el almacenamiento y la gestión de residuos. Todo el personal implicado en el centro recibirá formación sobre las mejores prácticas de bioseguridad que deben aplicarse durante la descongelación, el transporte a la sala de administración,</p>

las precauciones durante la administración y la eliminación de cualquier residuo biológico.

El AGTC-501 se utiliza y aprueba según el protocolo del estudio clínico tanto por las agencias reguladoras como por los comités de ética del país en el que se vaya a realizar el estudio. Por este motivo, la cadena de suministro del PEI y su gestión en el centro se rigen por la normativa sobre ensayos clínicos, la legislación local y las directrices pertinentes para la recepción, el almacenamiento, la manipulación, la dispensación, el recuento y la devolución del PEI.

- Formación del personal hospitalario: El promotor también facilitará al centro un Manual de Farmacia con instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta su recuento final y destrucción. Asimismo, describe los procesos necesarios para gestionar y documentar cualquier problema, como el transporte o el almacenamiento, las variaciones de temperatura y la notificación de reclamaciones técnicas sobre el producto. Se considera que los riesgos relacionados con la diseminación al medio ambiente del OMG o los riesgos para el personal en caso de que se produzca un fallo en la integridad de los contenedores y/o en el almacenamiento o un vertido accidental en el centro o durante el envío/almacenamiento se consideran insignificantes.

El AGTC-501 solo será manipulado por personal formado y, en caso de que se produjera un vertido y/o una exposición accidental, el producto no es patógeno ni se reproduce, lo que limita la propagación y los riesgos para el medio ambiente o el personal.

El personal que manipule el AGTC-501 llevará equipo de protección individual (EPI) (batas de laboratorio, batas quirúrgicas, guantes y gafas de seguridad) conforme a los procedimientos locales estándar para productos con un nivel 1 de bioseguridad.

Se dispondrá de un kit adecuado para derrames en las zonas donde se prepare y administre el AGTC-501 de acuerdo con los procedimientos locales estándar para productos con un nivel 1 de bioseguridad.

Se seguirán los procedimientos locales estándar establecidos para la manipulación de materiales con un posible riesgo biológico, como muestras/fluidos de pacientes y residuos médicos (autoclaves, contenedores de objetos punzantes, incineradores, desinfectantes y superficies limpiables adecuadas).

Como el AGTC-501 no puede replicarse, las partículas virales desprendidas no pueden multiplicarse y, por lo tanto, la propagación del OMG es intrínsecamente limitada.

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

No procede, ya que la administración del AGTC-501 se producirá en un entorno hospitalario controlado.

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 AGTC-501 ha sido bien tolerado y no ha habido señales de seguridad significativas.

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):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Sapiens</i>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Humano</i>

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

El AGTC-501 contiene un gen que codifica la proteína RPGR humana. Tras la administración subretiniana a los pacientes, el gen hRPGR se expresará en las células oculares del huésped, con la supervisión del promotor, dando lugar a la producción de la proteína RPGR.

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

Otras personas distintas de los sujetos humanos que reciban el medicamento no estarán expuestas a niveles de AGTC-501 que puedan representar un posible riesgo.

Como el AGTC-501 es incompetente para la replicación, se espera que el vector se elimine rápidamente de cualquier organismo no diana sin causar efectos nocivos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no se espera que la exposición al AGTC-501 afecte a ningún organismo no diana, ni directa ni indirectamente. La exposición mínima, como la exposición ambiental, a organismos distintos de los sujetos que reciben el AGTC-501 como parte del estudio no sería una dosis suficiente para suponer una expresión génica significativa o posibles riesgos para la seguridad.

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: Dado que el AGTC-501 es incompetente para la replicación, no puede producirse una selección posterior a la liberación.		

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

Dado que el AGTC-501 es incompetente para la replicación, no se espera que se propague al medio ambiente en un grado significativo y no se espera que se establezca en ningún ecosistema.

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: El AGTC-501 se inyecta directamente en el ojo del sujeto en un entorno hospitalario. Se espera que su presencia en los fluidos corporales de los sujetos del estudio sea limitada. Asimismo, como el vector del AGTC-501 no puede replicarse, se considera improbable la transmisión de partículas virales diseminadas y la transferencia de genes a organismos distintos de los sujetos del estudio. Por lo tanto, debido a la incapacidad de replicación, la naturaleza no infecciosa del ADN diseminado y las cantidades insignificantes diseminadas, el riesgo para el medio ambiente puede considerarse insignificante.
b) De otros organismos al OMG: La probabilidad de recombinación homóloga del AGTC-501 con virus afines que pudiera dar lugar a variantes del OMG es altamente improbable. Asimismo, las regiones de homología entre el AGTC-501 y el AAV natural se limitan a las ITR, ya que los genes rep y cap se eliminan del vector recombinante.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Aunque la recombinación entre el AGTC-501 y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga tanto el transgén como los genes rep y cap

del AAV sigue siendo una posibilidad teórica, dicha molécula, incluso si se generara en una célula, no se replicaría a menos que también estuviera presente un adenovirus o herpes virus cooperador.

Asimismo, dicho genoma híbrido sería demasiado grande para su empaquetado en una partícula AAV.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

Aparte de la diseminación viral del sujeto, no ha notificado ningún impacto ecológico de los vectores de AAV recombinantes.

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

No se conoce ni se prevé que el AGTC-501 tenga un impacto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Durante el ensayo clínico se llevará a cabo un seguimiento estrecho de la diseminación vírica, con evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No está previsto ni se considera necesario ningún seguimiento del ecosistema o de los receptores no previstos.

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

La PCR cuantitativa podría utilizarse para detectar la transferencia; sin embargo, no se ha notificado ninguna transferencia del sujeto inyectado a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede; las técnicas de seguimiento solo se utilizarán en relación con la diseminación de vectores en los fluidos corporales de los pacientes.

5. Duración del seguimiento

La diseminación vírica se evaluará en diversos fluidos corporales (sangre, saliva y lágrimas) hasta el final del periodo del ensayo.

6. Frecuencia del seguimiento

La diseminación vírica se evaluará antes de la administración del AGTC-501 y en muestras tomadas varias veces a lo largo del estudio.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Descontaminación de la zona de preparación y de la sala de administración del AGTC-501 tras finalizar la administración conforme a los procedimientos locales estándar con un

desinfectante con eficacia documentada contra el AAV. Entre los desinfectantes eficaces se incluye la solución Virkon® al 1 % (o un agente viricida equivalente aprobado localmente).

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales de AGTC-501 no utilizados se devolverán al promotor o a la persona delegada al final del estudio. El promotor o la persona designada verificarán el recuento final del medicamento.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- El número de viales utilizados dependerá de los pacientes asignados a cada uno de los grupos de dosis en el centro del estudio.
- Cualquier otro material consumible/instrumento desechable utilizado durante los procedimientos de manipulación, preparación de dosis y administración.
- Instrumentos no desechables como las pipetas designadas para el estudio, bandejas de plástico que se hayan utilizado durante los procedimientos de preparación y administración de la dosis y que potencialmente hayan entrado en contacto con el AGTC-501.
- Toallas de papel u otros residuos sólidos como biocontenedores, contenedores de objetos punzantes, EPI y tubos de conexión de inyecciones.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos deben eliminarse de acuerdo con los procedimientos locales estándar de forma coherente con la práctica habitual de la institución para los residuos con riesgo biológico. En la instalación médica, esto implicará la contención en contenedores de objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave y/o la incineración dentro o fuera del centro.

El instrumental no desechable debe rociarse con un desinfectante de acuerdo con las directrices locales y los procedimientos del centro relativos a la gestión de sustancias con un riesgo biológico y utilizando un desinfectante eficaz contra el AAV y dejarlo durante el tiempo de contacto adecuado (por ejemplo, hipoclorito de sodio al 10 % durante aproximadamente 20 minutos) y secarse con una toalla de papel.

Los contenedores de objetos punzantes pueden esterilizarse en autoclave para inactivar el OMG.

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

El AGTC-501 se preparará/administrará en un entorno hospitalario. La exposición y/o derrame accidental del AGTC-501 se mitigará mediante las precauciones estándar del Manual de Farmacia que se facilitará a todo el personal clínico implicado en la preparación y administración del medicamento durante la visita de iniciación al centro (antes de comenzar el estudio). En caso de derrame accidental del AGTC-501, debe contenerse el derrame y descontaminarse la zona utilizando un desinfectante como hipoclorito sódico al 10 % o un desinfectante a base de detergente (por ejemplo, viricida) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El kit de derrames debe estar cerca de la zona de preparación del AGTC-501.

En caso de producirse una exposición humana accidental con los derrames, deberán seguirse las políticas específicas del centro.

Se facilitan instrucciones generales para que sean tenidas en cuenta.

- Contacto con la piel/ropa: quitarse la ropa contaminada. Lavar/enjuagar la piel con un desinfectante adecuado o con agua y jabón durante al menos quince (15) minutos o según las directrices/requisitos de bioseguridad del centro.
- Ojos: lavar con agua durante al menos quince (15) minutos o según los requisitos/directrices de bioseguridad del centro.
- Póngase en contacto con la unidad de salud de los trabajadores del centro, según se requiera o proceda.

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

Toda superficie expuesta al OMG se desinfectará con un desinfectante adecuado, de acuerdo con las directrices locales y las políticas y procedimientos del centro. Todos los materiales usados y/o OMG que deban destruirse tienen que eliminarse en bolsas de residuos clínicos para su esterilización en autoclave, de acuerdo con las normas locales de seguridad para residuos biológicos.

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 la administración del AGTC-501 tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado, por lo que no se prevé que entre en contacto con plantas, animales o el suelo. Asimismo, el AGTC-501 no puede infectar a plantas ni microbios.

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

El personal clínico recibirá formación y respaldo y seguirá los procedimientos estándar locales para la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente y residuos con un riesgo biológico. El material que haya estado en contacto con el OMG debe eliminarse como residuo con un riesgo biológico. Asimismo, en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal se ofrecen recomendaciones de seguridad y orientación para la gestión de incidentes relacionados con el AGTC-501 (se utilizarán guantes, mascarillas, batas y protección ocular cuando se tomen muestras de pacientes).