

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación: ESPAÑA
b) Número de la notificación: B/ES/22/13
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 30/06/2022
d) Título del proyecto: Estudio clínico J3Z-MC-OJAE: Estudio de fase 1/2, abierto y de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una dosis intravenosa única de LY3884961 en pacientes con manifestaciones periféricas de la enfermedad de Gaucher.
e) Período propuesto para la liberación: Desde Nov de 2022 hasta el final del período de tratamiento (Dic de 2024, estimado)

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Prevail Therapeutics, filial íntegramente participada de Eli Lilly and Company. 430 East 29th Street, Suite 1520 New York, NY 10016 EE. UU.
--

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)	

a) Identidad del OMG (género y especie)	Género: Dependoparvovirus Especie: AAV9 recombinante
---	---

b) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El virus adenoasociado (AAV) es un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) monocatenario con una gran estabilidad genética, tal y como pone de manifiesto el elevado grado de conservación de la secuencia de los genes rep y cap de distintos serotipos y genovares del AAV. Las homologías de la secuencia suelen ser mayores del 90 % y del 80 % para los genes rep y cap, respectivamente. Además, el AAV utiliza las ADN-polimerasas del huésped para la replicación vírica, que se caracterizan por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores que da lugar a una tasa de error muy baja de replicación del ADN, en comparación, por ejemplo, con las ARN-polimerasas utilizadas por los virus de ácido ribonucleico (ARN). En apoyo de la estabilidad genética está la observación de que los episomas de ADN proviral del AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos, poseen sistemáticamente las secuencias rep y cap canónicas esperadas del AAV2. El análisis filogenético del virus híbrido AAV2/3 hace pensar que se ha producido recombinación homóloga entre los serotipos AAV2 y AAV3. Esto es algo que no se ha observado con otros serotipos, lo que respalda que únicamente en la circunstancia supuestamente rara de que una célula sea infectada de manera simultánea por dos serotipos diferentes de AAV y un virus colaborador (infección triple) se darían las condiciones adecuadas para que se produjera tal recombinación.

Se espera que LY3884961 sea muy estable desde el punto de vista genético. La producción del vector en el proceso de fabricación depende de la ADN-polimerasa del huésped, cuya tasa de error es baja. A fin de verificar que la secuencia sigue siendo idéntica, se analizará el genoma del vector LY3884961 mediante secuenciación en todos los lotes.

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
--

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: 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: EE.UU., Israel - Número de la notificación: Número IND en EE.UU. 28391	

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

LY3884961 es un vector recombinante sin capacidad de replicación derivado del AAV que contiene el gen codificante humano GBA1, que puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher. No cabe esperar que la liberación de LY3884961, tal como se describe en esta solicitud, tenga un impacto ambiental adverso, por las siguientes razones:

- Ausencia de patogenicidad del virus parental: a pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 90 % de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV.
- OMG sin capacidad de replicación: LY3884961 es un vector de AAV recombinante no infeccioso que carece de todos los genes víricos del AAV y no puede replicarse sin funciones auxiliares específicas del AAV y sin la actividad de un virus colaborador. La replicación de LY3884961 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada además por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple. Si se produjera replicación, el único subproducto esperado sería un aumento de la síntesis del vector y del AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.
- Riesgo mínimo de transmisión por excreción del vector: en el estudio PRV-2020-016 conforme a las buenas prácticas de laboratorio, se evaluó la excreción del vector en primates no humanos mediante un análisis de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc) en muestras de orina y heces obtenidas en el momento del sacrificio. Todas las muestras de orina obtenidas con todas las dosis y en todos los puntos temporales fueron negativas para excreción. El día 7, el único animal tratado con la dosis alta de LY3884961 dio positivo en las heces según lo determinado mediante PCRc. El día 30, un animal tratado con dosis altas dio positivo en las heces, pero todos los animales tratados con todas las dosis dieron

negativo el día 183.

En el ensayo previsto se evaluará la excreción del vector, es decir, la excreción o secreción de partículas del vector vírico que podrían transmitirse a otras personas, en muestras de saliva, orina y heces.

Las partículas del vector LY3884961 excretadas no pueden replicarse y se diluyen rápidamente en el ambiente, por lo que su diseminación es intrínsecamente limitada. Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de personas distintas de los sujetos que reciban LY3884961 como parte del estudio no constituiría una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni posibles riesgos de seguridad para los seres humanos. Si se produjera replicación, el único subproducto esperado sería la generación de más LY3884961. La probabilidad de que esto ocurra es extremadamente baja.

Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a LY3884961 afecte a organismos que no sean objeto de la investigación, ya sea de manera directa o indirecta. Así pues, el riesgo para los seres humanos y el medio ambiente asociado a la excreción del vector LY3884961 es bajo o insignificante.

- Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: el riesgo de mutagénesis por inserción se considera bajo o insignificante, ya que la inmensa mayoría del ADN del vector de AAV recombinante persiste en forma de episoma en lugar de como ADN integrado. En ningún ensayo clínico con AAV realizado hasta la fecha, con más de 2000 pacientes tratados, se han notificado incidencias de mutagénesis por inserción.
- Tropismo tisular específico del vector y expresión del transgén: LY3884961 se administrará en una dosis única mediante inyección intravenosa. El AAV9, cuando se inyecta por vía intravenosa, tiene una biodistribución generalizada y cabe esperar que esté presente en todos los órganos. La proteína expresada es idéntica a la proteína endógena. Esta distribución y expresión generalizadas de la proteína GCasa es el efecto deseado para tratar los síntomas periféricos de la enfermedad de Gaucher.
- Riesgo mínimo asociado al transgén: no cabe esperar que la exposición a LY3884961 tenga efectos perjudiciales en la salud de los seres humanos, otras especies o el medio ambiente. La exposición accidental de una persona podrá ocasionar un aumento de la expresión de GCasa, pero no cabe esperar que esto cause daños, porque la GCasa no es tóxica. En el OMG no se han introducido genes de toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que podrían ser potencialmente perjudiciales.

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): Virus ADN monocatenario
i) Género: Dependoparvovirus
ii) Especie: Virus adenoasociado
iii) Subespecie: No Procede
iv) Cepa: AAV9
v) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No Procede
vi) Nombre vulgar: No Procede

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): En asociación con animales (huéspedes primates)

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

5. a) Técnicas de detección

El AAV puede detectarse mediante PCRc con cebadores específicos del genoma viral.

5. b) Técnicas de identificación

El AAV puede identificarse mediante PCRc con cebadores específicos del genoma viral.

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Información complementaria: El AAV no es patógeno y no se ha 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. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es de aproximadamente el 80 % (European Parliament and of the Council 2000). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).		
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. No Procede		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El AAV carece de capacidad de replicación, por lo que el tiempo de generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.
b)Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El AAV

carece de capacidad de replicación, por lo que el tiempo de generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.		
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
No procede		
d) Factores que afectan a la reproducción: La presencia de un virus auxiliar, como adenovirus o virus del herpes simple, favorece la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de viriones. En ausencia de un virus colaborador, el AAV natural carece de capacidad de replicación.		

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 (especificuense) El AAV no forma estructuras de supervivencia	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia		
<p>Los parvovirus, entre ellos el AAV, son virus estables que pueden persistir en el ambiente durante períodos prolongados (del orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a un amplio intervalo de pH (pH 3-9) y soportan temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). El AAV no forma estructuras de supervivencia. Sin embargo, al igual que todos los virus, no puede replicarse fuera de una célula huésped.</p>		

10. a) Vías de diseminación

El AAV puede transmitirse por contacto directo o indirecto. El AAV puede transmitirse por inhalación, ingestión y, posiblemente, transmisión sexual

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del virus solo es posible en células huésped que hayan sido

coinfectadas por un virus colaborador (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)

El AAV9 recombinante ya se ha utilizado en muchos estudios de genoterapia en todo el mundo; sin embargo, no se ha notificado previamente la liberación de LY3884961 en España

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 la modificación genética era generar un vector AAV recombinante exento de genes virales y que contuviera el gen humano, para el posible tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher.

LY3884961 contiene un casete de expresión de *GBAI*, en el que la expresión de *GBAI* es estimulada por un promotor específico. Los estudios de biodistribución para evaluar la distribución tisular de LY3884961 demostraron una biodistribución generalizada en los órganos periféricos diana. Se espera que la administración de LY3884961 dé lugar a la expresión del transgén *GBAI* y eleve de forma sistemática la concentración de GCasa en los sujetos del estudio.

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):	
b) Identidad del vector: Virus que consta del genoma del vector	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Bacterias, células de insectos	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Gentamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector: El vector contiene el promotor de la CBA y un gen <i>GBAI</i> con optimización codónica flanqueado por secuencias de repetición terminal invertida (RTI) del AAV natural del serotipo 2 (AAV2). En el OMG final solo está presente el genoma del vector. Además, el vector viral contiene un gen de resistencia a la gentamicina. Este elemento no se transfiere al OMG final	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>

v) infección

vi) otros, (especifíquense)

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

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El casete de expresión consta del promotor de la CBA, el gen GBA1 que codifica la GCasa humana y una señal de poliadenilación, flanqueada por RTI de AAV.

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

-Promotor de la CAB: Citomegalovirus, Gallus gallus, Oryctolagus cuniculus

-GBA1: Homo sapiens

-WPRE, elemento regulador postranscripcional: virus de la hepatitis de Woodchuck

-Señal de poliadenilación: Bos Taurus

-RTI: AAV2

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

-Promotor de la CAB: para proporcionar expresión del transgén GBA1

-GBA1: transgén de ADNc con optimización codónica que codifica la GCasa, para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

-WPRE, elemento regulador postranscripcional: secuencia de ADN que, al transcribirse, genera una estructura terciaria que potencia la expresión génica.

-Secuencia de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (poli(A) de bGH): terminador; poli(A) de bGH proporciona secuencias cis para una poliadenilación eficiente del ARNm de GBA1. Este elemento actúa a modo de señal para un fenómeno de escisión específico en el extremo 3' del transcrito incipiente y la adición de una cola larga de poliadenilo.

-RTI de AAV: las secuencias de repetición terminal invertida (RTI) son casi idénticas en ambos extremos, pero con una orientación opuesta. Las secuencias RTI del AAV2 actúan como origen de replicación del ADN del vector y como señal de empaquetamiento del genoma del vector en las células productoras del vector, cuando las funciones colaboradoras del AAV y del adenovirus se proporcionan en trans.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): ADN episómico del genoma viral

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): No Procede
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: No Procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar: No procede
ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

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

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí	<input type="checkbox"/>	No <input 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: No Procede		

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 vírico LY3884961 ha sido modificado de forma importante con respecto al virus parental para que carezca de capacidad de replicación. Los genes rep y cap del AAV se han sustituido por un casete de expresión eucariótico y únicamente se han mantenido las secuencias RTI víricas, que son secuencias de ADN no codificadoras (<300 pb). Por tanto, LY3884961 no contiene genes víricos codificantes del AAV natural.

El AAV natural requiere la presencia de un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple, para replicarse. La replicación de LY3884961 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada además por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano 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 de LY3884961 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula hospedadora resultara infectada por otros dos virus distintos (AAV de tipo natural y un virus auxiliar, como adenovirus humano o virus del herpes simple), la probabilidad de diseminación es menor que la del AAV de tipo 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 seres humanos. No se espera que la introducción del casete de expresión, que codifica la GCasa, cause la aparición de patogenicidad. Por tanto, ni el AAV natural ni LY3884961 son patógenos ni se espera que lo sean. Cabe esperar que la eliminación de genes virales al fabricar el vector reduzca aún más el riesgo de patogenicidad.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus ADN monocatenario que muestra un alto grado de estabilidad genética; basándose en ello, también se espera que LY3884961 sea genéticamente estable. En cada lote de principio activo LY3884961 que se libera se confirma 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

- 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 se ha 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. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es de aproximadamente el 80 %. En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

Una gran cantidad de datos generados en alrededor de los últimos 20 años indican que los riesgos de seguridad asociados a la transferencia del gen del AAV son bajos.

Los resultados de seguridad de LY3884961 evaluados en modelos preclínicos de eficacia y toxicología no han mostrado efectos adversos con las dosis más altas administradas hasta la fecha. No cabe prever toxicidad por aumento de la actividad sistémica de la GCasa en los portadores de mutación en el gen GBA1. Además, la experiencia con el vector rAAV9 en seres humanos es relativamente amplia, ya que se ha administrado por vía intravenosa e intratecal (lumbar e ICM) en dosis capaces de dar lugar a una transducción amplia de genes. El riesgo de respuesta de los linfocitos T al AAV9 se mitiga mediante tratamiento inmunodepresor profiláctico.

El promotor tiene dos ensayos en curso para evaluar el efecto de la inyección intracisternal (en la cisterna magna) de LY3884961 en sujetos enfermedad de Parkinson con mutación en GBA1 (EP-GBA) y en sujetos con enfermedad de Gaucher neuronopática. Estos ensayos están en curso y hasta la fecha no se dispone de datos definitivos. Se carece de otra experiencia con la administración de un vector destinado a la expresión de GBA1 en seres humanos. Existe el riesgo teórico de que los pacientes con EG (es decir, portadores bialélicos de mutaciones de GBA1) puedan desarrollar una respuesta inmunitaria a la GCasa “natural” sintetizada por las células transducidas. Si se produce una situación de este tipo, se considerará la posibilidad de consultar a un inmunólogo clínico. Sin embargo, existe abundante experiencia con la administración sistémica e intratecal de GCasa recombinante (es decir, tratamiento enzimático sustitutivo) en el tratamiento de la EG, que ha sido en general bien tolerada. Además, todos los participantes en el estudio recibirán tratamiento inmunodepresor profiláctico para reducir el riesgo de respuesta inmunitaria y se someterán a determinaciones longitudinales de la respuesta inmunitaria humoral y celular a la GCasa.

Al igual que sucede con otros medicamentos, podrían producirse teóricamente reacciones de hipersensibilidad a LY3884961. En caso de reacción de hipersensibilidad, se administrará el tratamiento médico habitual según los procedimientos habituales, que pueden incluir, entre otros, epinefrina, líquidos intravenosos (IV), corticoesteroides, vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, antihistamínicos, paracetamol, anticuerpos contra citocinas, inhibidores de la activación del complemento, etc. El investigador principal (IP) evaluará y vigilará atentamente a los pacientes hasta la resolución completa o la estabilización de todos los signos y síntomas de hipersensibilidad. La notificación de cualquier acontecimiento adverso grave que se considere relacionado con LY3884961 se hará conforme a las normas de notificación acelerada.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: LY3884961 puede detectarse mediante PCRc

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: LY3884961 puede detectarse mediante PCRc y la identidad puede confirmarse mediante secuenciación.

F. Información sobre la liberación

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

Estudio de fase 1/2 de terapia génica con LY3884961 en sujetos con manifestaciones periféricas de la enfermedad de Gaucher.

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):</p> <p>Centro 1 Hospital Quironsalud Zaragoza Paseo Mariano Renovales Sn 50006 ZARAGOZA ESPAÑA</p> <p>Centro 2 Hospital Universitario Ramón y Cajal Servicio de Hematología Calle Colmenar Viejo Km 9100, Planta 11, Centro. Unidad UTMO 28034 MADRID ESPAÑA</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No procede. No es posible definir una extensión específica del lugar de liberación porque LY3884961 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No procede. No es posible definir una extensión específica del lugar de liberación porque LY3884961 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede. LY3884961 se administrará en una infusión IV única en un entorno hospitalario. Por tanto, no cabe prever que entre en contacto con biotipos reconocidos ni zonas protegidas.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede. LY3884961 se administrará en una infusión IV única en un entorno hospitalario. Por tanto, no cabe prever que entre en contacto con biotipos reconocidos ni zonas protegidas.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

- a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Aunque la dosis se basará en el peso corporal del paciente, el vector solo es detectable después de la inyección mediante un análisis por PCR sensible. Por tanto, la cantidad liberada se considera baja o indetectable. Está previsto un máximo de 15 pacientes en total y un máximo de 5 pacientes en España.
- b) Duración de la operación: Se espera que el período de tratamiento (infusión IV; administración) de cada paciente con LY3884961 dure aproximadamente una hora. La duración prevista del estudio para cada paciente es de aproximadamente 5 años, lo que incluye un período de selección de hasta 45 días. Está previsto que el período de reclutamiento del estudio (reclutamiento y administración a 15 pacientes) dure 2 años. Se espera que el estudio completo esté activo durante 7 años.
- c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: LY3884961 se enviará a los centros del estudio siguiendo las recomendaciones habituales para el transporte de materiales biológicos peligrosos. LY3884961 será conservado, preparado y administrado por profesionales de farmacia y médicos cualificados, en entornos controlados y únicamente a pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el estudio clínico J3Z-MC-OJAE. El personal seguirá las normas en materia de residuos y eliminación de conformidad con las disposiciones de cada centro para eliminar los consumibles utilizados en la preparación y administración del OMG. Debe limitarse al mínimo el uso de agujas.
- LY3884961 es un producto en investigación (PEI) fabricado y liberado por una persona cualificada (PC) en Europa para los países europeos, para uso en ensayos clínicos, tras haber cumplido las especificaciones definidas en cuanto a calidad y seguridad del producto para administración a seres humanos de acuerdo con el protocolo del estudio clínico. Además, se utilizará de conformidad con el protocolo del estudio clínico aprobado por las autoridades sanitarias y los comités de ética del país en el que vaya a realizarse el estudio. Por este motivo, la cadena de suministro del PEI y su gestión en el centro están reguladas en el contexto de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes locales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y destrucción del PEI. En el manual de farmacia del estudio, el manual del PEI y el material de formación facilitado a los centros de investigación se proporcionan instrucciones sobre el uso, conservación y destrucción del PEI para el personal de farmacia y clínico. También se incluirán instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta el recuento final y su destrucción o devolución. Además, se describen los procesos necesarios para gestionar y documentar posibles problemas, como desviaciones de la temperatura durante el transporte o la conservación, y para la notificación de reclamaciones técnicas por el producto. Los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente de LY3884961 y los riesgos para el personal, en caso de que se produzca una alteración de la integridad del envase o la conservación o un vertido accidental en el centro o durante el transporte o conservación, se consideran insignificantes. El LY3884961 será manipulado únicamente por personal cualificado autorizado. En caso de que se produjera un derrame, dado que el producto no es patógeno y carece de capacidad de

replicación, la diseminación de LY3884961 y los riesgos para el medio ambiente o el personal serían limitados y en el manual de farmacia se facilitan instrucciones sobre el manejo de los vertidos.

Los vectores de AAV recombinantes carecen de capacidad de replicación y no cabe esperar que supongan un riesgo de transmisión.

Los pacientes recibirán LY3884961 en una sola inyección intravenosa. Después del procedimiento de administración, se vigilará a los pacientes antes de que reciban el alta del centro. Se podrá prolongar la hospitalización en función del estado clínico del paciente y a criterio del investigador. Además, en este estudio se evaluará la excreción del vector vírico. De este modo se podrá conocer el momento en que cesa la excreción en los líquidos corporales. Dado que LY3884961 carece de capacidad de replicación, las partículas de vector excretadas no pueden multiplicarse; por consiguiente, la dispersión del OMG es intrínsecamente baja.

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

No procede. La administración de LY3884961 se realizará exclusivamente en un entorno 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

No procede. No se han finalizado estudios clínicos con LY3884961. Hay dos estudios clínicos en curso en los que se utiliza LY3884961 en la EP-GBA y la enfermedad de Gaucher neuronopática. Cabe esperar que el grado de excreción en los líquidos excretados sea bajo.

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:	Homo sapiens
v) Subespecies:	No Procede
vi) Cepa:	No procede
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	No procede
viii) Patovar:	No procede
ix) Nombre vulgar:	Ser humano

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

LY3884961 es un medicamento de terapia génica (MTG) que se está desarrollando para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Consta de un AAV recombinante sin capacidad de replicación que codifica una versión con optimización codónica de GBA1 que está bajo el control regulador de un elemento promotor de la CBA. Cabe esperar que la expresión de un gen GBA1 funcional en órganos periféricos restablezca la actividad de la GCasa y la función lisosómica y reduzca los glucolípidos tóxicos y otros trastornos inducidos por los defectos lisosómicos. En consecuencia, está previsto que el medicamento sirva como tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

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

No se expondrá a personas distintas de los sujetos tratados con el medicamento a concentraciones de LY3884961 que puedan representar un posible riesgo. Los posibles riesgos de exposición a LY3884961 se basan en la administración de LY3884961. Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de organismos distintos de los sujetos que reciban LY3884961 como parte del estudio no constituiría una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni posibles riesgos de seguridad para los seres humanos. Dado que LY3884961 también carece de capacidad de replicación, cabe esperar una eliminación rápida del vector de cualquier organismo que no sea objeto de la investigación sin causar ningún efecto perjudicial. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a LY3884961 afecte a organismos que no sean objeto de

la investigación, ya sea de manera directa o indirecta.

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 LY3884961 es incapaz de replicarse, no puede producirse 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 LY3884961 es incapaz de replicarse y no cabe esperar que se excrete al ambiente en un grado significativo, no es previsible 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

i) Orden y taxón superior (animales): No Procede
ii) Familia (plantas): No Procede
iii) Género: No Procede
iv) Especie: No Procede
v) Subespecie: No Procede
vi) Cepa: No Procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No Procede
viii) Patovar No Procede
ix) Nombre vulgar: No Procede

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

Cabe esperar que el genoma del vector LY3884961 se transfiera a las células de los órganos periféricos de los pacientes. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas del vector LY3884961 presentes en el interior de las células de los sujetos sean episómicos, en lugar de quedar integrados en el ADN de las células huésped. Dado que LY3884961 carece de capacidad de replicación, y únicamente cabe prever que se excrete en los líquidos corporales de los sujetos del estudio en un grado limitado, se considera improbable la transmisión y

transferencia génica a organismos distintos de los sujetos del estudio

b) De otros organismos al OMG: La probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que podrían dar lugar a variantes del OMG es muy reducida al ser las RTI las únicas secuencias virales que quedan en el vector, lo que representa solo el 6 % de la secuencia final del vector.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Aunque la recombinación entre LY3884961 y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga el transgén y los genes rep y cap de AAV sigue siendo una posibilidad teórica, una molécula de este tipo, aunque se generara en una célula, no podría replicarse a menos que hubiera también presencia de un adenovirus o virus herpes colaborador. Por otro lado, este genoma híbrido sería demasiado grande para empaquetar el ADN híbrido en una partícula de AAV. Se sabe que el AAV posee un límite de empaquetamiento de unas 5 kb (Wu, Yang, and Colosi 2010), y es previsible que una molécula híbrida que contenga los genes rep-cap más el casete de expresión GBA1 supere este límite. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica del AAV natural a LY3884961 se consideran insignificantes.

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

No se han realizado estudios de este tipo con LY3884961.

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

No se conoce ni cabe prever que LY3884961 pueda influir en procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se vigilará estrechamente la excreción del vector. Otros métodos para vigilar los efectos de LY3884961 consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de LY3884961 en líquidos corporales tras la administración de LY3884961 se determinará mediante PCRc.

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

La transferencia del genoma del vector a los sujetos del estudio se detectará mediante PCRc y la actividad se evaluará mediante parámetros clínicamente relevantes y análisis bioquímicos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede; únicamente se utilizarán técnicas de seguimiento en relación con la excreción del vector a líquidos corporales de los pacientes.

5. Duración del seguimiento

La excreción del vector se evaluará durante un máximo de 12 meses después de la administración del vector. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y la eficacia durante todo el estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

Se vigilará estrechamente la excreción del vector en muestras de saliva, orina y heces en las semanas y meses siguientes a la administración. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y la eficacia durante todo el estudio

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Toda superficie expuesta al OMG se descontaminará con hipoclorito sódico al 1 % durante 10 minutos. Antes de su eliminación, el material residual se descontaminará mediante medios químicos de forma similar a los vertidos, esterilización en autoclave, irradiación o incineración. Todos los materiales se descontaminarán según el protocolo recomendado del centro.

Este proceso deberá comentarse con el responsable local de seguridad y salud ambiental o con el comité de bioseguridad antes de recibir cualquier producto de LY3884961 en el centro, de forma que se disponga de un plan y

suministros adecuados

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

La eliminación final del PEI devuelto o no usado se hará conforme a los procedimientos normalizados de trabajo del centro.

Los consumibles usados en la preparación del OMG que puedan haber estado en contacto con LY3884961 se descontaminarán antes de su eliminación (mediante autoclave o mediante tratamiento con hipoclorito sódico al 1 %) o se incinerarán. Los residuos líquidos se descontaminarán con hipoclorito sódico al 1 % o mediante autoclave. Todos los materiales se descontaminarán según el protocolo recomendado del centro.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Viales de 2 ml que contienen LY3884961. El número de viales de LY3884961 necesarios por paciente dependerá de la cohorte de dosis y del peso del paciente.
- Materiales utilizados en la preparación y administración del fármaco del estudio, por ejemplo, sistema de administración IV, jeringas y agujas.
- Equipo de protección personal, por ejemplo, guantes.

3. (b) Tratamiento de residuos

Véase el tratamiento posterior a la liberación I.2.

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

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

En caso de que se libere accidentalmente el contenido de los envases de LY3884961 y entre en contacto con materiales de transporte o superficies de la farmacia u hospital, el vertido se descontaminará y eliminará según la práctica del centro con hipoclorito sódico al 1%. Como mínimo, esto implicará la contención inicial de cualquier vertido, la recogida del vertido con material absorbente y la limpieza exhaustiva de las superficies contaminadas con hipoclorito sódico al 1 % para inactivar el LY3884961. Los vertidos mayores requerirán la retirada del personal no esencial de la zona afectada. Deberán notificarse inmediatamente las situaciones de emergencia. Las operaciones de limpieza deben ser realizadas solo por personal formado.

LY3884961 se conserva en viales de vidrio de 2 ml. Se advertirá al personal de que

tenga precaución al manipular los viales y de que reduzca al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos de cada centro.

En caso de contacto accidental de LY3884961 con la piel, los ojos o la ropa, el personal seguirá los procedimientos del centro en cuanto al tratamiento de materiales biológicos peligrosos.

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

Toda superficie expuesta al OMG se descontaminará con hipoclorito sódico al 1 % durante 10 minutos. Todos los materiales se descontaminarán según el protocolo recomendado del centro.

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

La administración de LY3884961 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo. Además, LY3884961 no es capaz de 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 respetará la legislación local y los procedimientos del centro en materia de manipulación y eliminación de OMG. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre el tratamiento de los incidentes relacionados con LY3884961 en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal adjuntas. Se vigilará estrechamente a todos los pacientes para detectar las reacciones adversas que puedan producirse durante este estudio. Un comité de vigilancia de los datos independiente (CVDi) se encargará de controlar los datos de seguridad de este estudio.

Bibliografía:

Parlamento Europeo y Consejo. 2000. 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.

Hudry E, Vandenberghe LH. Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: A clinical reality. *Neuron*. 2019;101(5):839-62