

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: ES.
b) Número de la notificación: B/ES/23/10
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 5 de diciembre de 2023
d) Título del proyecto: Estudio de fase III, abierto y multinacional sobre inserción génica sistémica para evaluar la seguridad y la eficacia de SRP-9003 en sujetos con distrofia muscular de cinturas 2E/R4
Período propuesto para la liberación: Inicio: mayo de 2024 Fin: febrero de 2030

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Sarepta Therapeutics, Inc.

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)
b) Identidad del OMG (género y especie): dependoparvovirus Especie: virus adenoasociado (AAV) serotipo rh74 (β -sarcoglicano).
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El AAV es un virus de ADN uncatenario que presenta un alto grado de estabilidad genética como evidencia el alto grado de conservación de la secuencia de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> procedentes de varios serotipos de AAV y genomovares. Además, el AAV utiliza ADN polimerasas del huésped para la replicación viral, que se caracterizan por la polimerización del ADN de alta fidelidad y la actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores, lo que da lugar a una tasa de errores de replicación del ADN muy baja, si se compara, por ejemplo, con las ARN polimerasas utilizadas por los virus de ARN. Se sabe que el ADN del AAV de tipo silvestre, así como los vectores basados en el AAV, persisten en las células transducidas como concatémeros episomales circulares (extracromosómicos) en tejidos humanos (Chen, 2005., Penaud-Budloo 2018., Schnepp, 2005). Se prevé que la estabilidad genética de SRP-9003 sea equivalente a la del AAV de tipo silvestre. Sin embargo, debido a la falta de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> virales, se prevé que SRP-9003 se mantenga en las células como episomas y no se replique ni produzca partículas virales.

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: BE; DE; IT.	

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: N/P - Número de la notificación: N/P	

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: Estados Unidos
- Número de la notificación: IND 017060

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

SRP-9003 es un vector AAVrh74 recombinante, no replicante y autocomplementario que contiene ADNc de hSGCB de longitud completa para el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de cinturas (DMC) de tipo 2E/R4 (DMC2E/R4).

No se prevé que la liberación de SRP-9003 descrita en esta aplicación se traduzca en un impacto medioambiental adverso, incluida la población humana, por los siguientes motivos:

1. Ausencia de poder patogenicidad del virus parental y del OMG:

Los AAV son virus de ADN monocatenarios (ADNmc) no encapsulados que, por lo que se sabe, no causan enfermedades en el ser humano. Las modificaciones que han llevado a la generación del OMG SRP-9003 no han suscitado patogenicidad.

2. OMG sin capacidad de replicación:

SRP-9003 es un vector recombinante que carece de los genes virales del AAV y que no puede replicarse sin las funciones colaboradoras específicas del AAV y las actividades del virus colaborador. La replicación de SRP-9003 solo podría ocurrir en el sumamente improbable caso de que una célula huésped fuera infectada por un AAV de tipo silvestre y un virus colaborador, como un adenovirus humano o un virus del herpes simple. Si se produjera la replicación, los únicos productos esperados serían SRP-9003 y el AAV de tipo silvestre, ambos virus intrínsecamente no patógenos.

3- Propiedad de transmitir el ácido nucleico horizontalmente:

Se ha demostrado que solo una muy pequeña proporción del número total de genomas virales SRP-9003 infundidos a la población de pacientes se excretan en una matriz de líquidos corporales (sangre completa, suero, orina, saliva). Se considera que la capacidad de SRP-9003 de transmitir el ácido nucleico horizontalmente se halla reducida de manera sustancial en comparación con el AAV de tipo silvestre, que es la especie taxonómica a la que el organismo alterado pertenece.

El riesgo de transmisión por excreción del virus es mínimo, ya que no tiene capacidad de replicación y no se espera que sobreviva, se multiplique ni se disperse si se eliminara intacto del paciente tratado. Además, es improbable que la exposición mínima a SRP-9003 de las personas que no son objetivo desemboque en algún tipo de efecto. En consecuencia, no se espera que SRP-9003 plantee ningún riesgo de transmisión horizontal de ácido nucleico. La excreción del vector se seguirá controlando en los estudios clínicos en curso SRP-9003-1001 y SRP-9003-102, así como en futuros estudios clínicos.

4. Riesgo mínimo de mutagénesis insercional:

SRP-9003 no contiene secuencias de codificación del virus, excepto las repeticiones

terminales invertidas (ITR) y no expresa las proteínas Rep, que desempeñan un papel esencial, no solo para la replicación del ADN, sino también para la integración específica en el centro y los efectos inhibidores del crecimiento celular. Los productos recombinantes para terapia génica en el ser humano se utilizan para encajar (y en última instancia, expresar) un “transgén” terapéutico en células somáticas con la finalidad de tratar enfermedades heredadas genéticamente. Las células somáticas intervienen en los diversos tejidos del cuerpo, pero no en la estirpe germinal. Los efectos de los cambios hechos en las células somáticas se limitan a la persona tratada y no los heredarán las futuras generaciones.

La tumorigenicidad por mutagénesis insercional es una preocupación teórica para cualquier vector de terapia génica. Se ha planteado la hipótesis general de que las secuencias de ITR virales pueden tener una estructura con potencial para la recombinación incluso en ausencia de proteínas Rep. Los datos procedentes de ratones, perros, primates y seres humanos sugieren que la integración de vectores de AAV en el genoma del huésped es un acontecimiento poco frecuente, y la mayoría de los vectores se asimilan en episomas concatémicos. Aunque la integración de las secuencias de vectores en el genoma celular tiene lugar preferentemente en las regiones transcripcionalmente activas en ratones, no se ha observado formación de tumores tras la terapia con rAAV en primates, perros, ratas ni en ningún paciente de ningún ensayo clínico hasta la fecha, incluso después del seguimiento a largo plazo (Colella, 2018).

5. Capacidad de producción de sustancias perjudiciales:

SRP-9003 no contiene ninguna secuencia viral, excepto ITR, lo que facilita la expresión transgénica y no da lugar a la producción de proteínas ni partículas virales ni a la replicación de ADN viral.

SRP-9003 codifica la proteína β -sarcoglicano humano (hSGCB) natural y, por tanto, es improbable que sea tóxico para el ser humano y otros organismos. Amplios estudios sobre toxicidad no han logrado demostrar un efecto tóxico de SRP-9003 en la dosis prevista. En este OMG no se han incluido oncogenes, toxinas ni genes potencialmente perjudiciales.

6. Riesgo mínimo asociado a la respuesta inmunitaria en los pacientes:

La experiencia clínica hasta la fecha sugiere un perfil de riesgo aceptable de problemas de seguridad controlables, tratables y reversibles asociados a SRP-9003. SRP-9003 no ocasionó ninguna respuesta inmunitaria preocupante. Tal como se esperaba, se detectaron anticuerpos contra AAVrh74. No se detectaron anticuerpos contra el transgén y no se observaron respuestas significativas de los linfocitos T contra el transgén ni AAVrh74; por lo tanto, el riesgo de que se produzca una reducción de la expresión mediada por el sistema inmunitario sigue siendo sumamente bajo. Los pacientes recibirán tratamiento con glucocorticoides (prednisona o equivalente) por vía oral para reducir al mínimo la respuesta inmunitaria del huésped al tratamiento con AAV. Se llevará a cabo un seguimiento riguroso de los pacientes, en especial en las primeras semanas posteriores al tratamiento, cuando el riesgo de una respuesta inmunitaria es mayor.

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): familia <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: dependovirus
iii) Especie: virus adenoasociado
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: N/P
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): serotipo rh74
vii) Nombre vulgar: AAV rh74

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

Micronésico

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 (especificuense): el AAVrh74 se ha aislado de primates (*Rhesus macaque*), aunque otros animales o el ser humano pueden ser huéspedes.

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

5. a) Técnicas de detección

Análisis serológico

5. b) Técnicas de identificación

Anticuerpos específicos frente a este serotipo con secuenciación de ADN

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:

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

Información adicional:

El AAV de tipo silvestre no está clasificado en los grupos 2, 3 o 4 de riesgo en la Unión Europea (UE) según la directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (Anexo III). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico de grupo 1 de riesgo, definida en la UE como “aquel que resulta poco probable que cause enfermedad en el hombre”.

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. No procede.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

La replicación del AAV rh74 recombinante en una célula infectada del huésped depende de la coinfección con un virus colaborador, como un adenovirus. El tiempo de generación del AAV de tipo silvestre en un ecosistema natural será significativamente alto, en función del momento de la coinfección.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: Véase la respuesta a la pregunta 8a anterior.	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> (N/P) Asexual <input type="checkbox"/> (N/P)
d) Factores que afectan a la reproducción: La reproducción del AAV de tipo silvestre en un huésped infectado depende de la coinfección con un virus colaborador (como adenovirus o virus del herpes).	

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense)	<input type="checkbox"/>
<p>Los AAV recombinantes y de tipo silvestre se mantienen episomales durante períodos prolongados mediante la concatemerización del genoma.</p> <p>(b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: las partículas del AAV son estables fuera de los organismos huéspedes durante un máximo de varias semanas en condiciones medioambientales normales en un amplio intervalo de pH y temperaturas. Debido a la gran estabilidad del AAV de la cápside, el AAV puede seguir siendo infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente (Tenenbaum L, Lehtonen E, 2003). Deben aplicarse los procedimientos apropiados de descontaminación como lejía al 10 %, detergentes iónicos o soluciones alcalinas (pH >9,5) para garantizar la seguridad (Howard, 2017).</p>	

10. a) Vías de diseminación

Posiblemente, los AAV de tipo silvestre se transmiten mediante ingestión, inhalación de aerosoles o gotículas, contacto con membranas mucosas, líquidos corporales y materia fecal.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del virus solo es posible en células hospedadoras que han sido coinfectadas con un virus colaborador (p. ej., 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 se ha notificado nada en España hasta la fecha

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 que se pretendía obtener mediante la modificación genética era producir un vector AAV recombinante sin genes virales, de manera que el vector no tuviera capacidad de replicación y solo sirviera para introducir el transgén e incluir la codificación de la secuencia correspondiente al β -sarcoglicano (β -SG) para reemplazar la proteína ausente para el tratamiento de pacientes con DMC2E/R4.

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

Sí No

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 No

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	X
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifiquense):	
b) Identidad del vector:	
Se utilizan tres plásmidos para fabricar el AAV SRP-9003, como se presenta en la tabla 1 .	
Tabla 1. Plásmidos empleados en la fabricación del AAV SRP-9003	
Plásmido	Descripción
pAAV.MHCK7.hSGCB.KAN (plásmido transgénico)	El plásmido transgénico contiene ITR de AAV2, el gen β -sarcoglicano humano y el promotor MHCK7.
pNLRep2-Caprh7kan.SGR (plásmido de empaquetamiento)	El plásmido colaborador AAV codifica las proteínas de rep del AAV2 de tipo silvestre y las proteínas de la cápside de AAV de tipo silvestre del serotipo rh74 del AAV.
pHELP-vanV4.SGR (plásmido colaborador)	El plásmido colaborador contiene las regiones del genoma del adenovirus que son importantes para la replicación del AAV, concretamente ARN de E2A, E4 y VA.
Abreviaturas: pb, par de bases; AAV, virus adenoasociado; ITR, repeticiones terminales invertidas; ARN, ácido ribonucleico.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: bacterias	
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, (especifiquense)	

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Los genes de resistencia a los antibióticos solo están presentes en los plásmidos utilizados en la fabricación de SRP-9003. El vector viral SRP-9003 no contiene ningún gen de resistencia a los antibióticos.

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los fragmentos constituyentes del plásmido del transgén, el plásmido de empaquetamiento y el plásmido colaborador aparecen en la tabla 2, la tabla 3 y la tabla 4, respectivamente.

Tabla 2. Anotación del plásmido de empaquetamiento

Nombre	Intervalo (pb)	Longitud (pb)
ITR 5'	5-114	110
Promotor MHCK7	132-923	792
Intrón quimérico	933-1080	148
ADN de β -sarcoglicano humano	1090-2046	957
Señal poli(A)	2053-2105	53
ITR 3'	2178-2307	130
NeoR/KanR	3230-4024	795
Origen de la replicación	4753-5341	589
Promotor AmpR truncado (no relevante funcionalmente para bidridistrogén xeboparvovec)	2809-2878	70
Promotor SV40 truncado (no relevante funcionalmente para bidridistrogén xeboparvovec)	2921-3147	227
Poli A TK VHS truncado (no relevante funcionalmente para bidridistrogén xeboparvovec)	4252-4279	28

Abreviaturas: pb, par de bases; ADNc, ácido desoxirribonucleico complementario; ITR, repeticiones terminales invertidas; VHS, virus herpes simple; SV40, virus del simio 40.

Tabla 3. Anotación del plásmido de empaquetamiento

Nombre	Intervalo (pb)	Longitud (pb)
Promotor p5 truncado	38-71	34

Extremo 5' de <i>rep</i> de AAV2	84-815	732
Intrón de colágeno humano	816-3886	3071
Extremo 3' de <i>rep</i> de AAV2	3887-5017	1131
Intrón de <i>rep</i>	4741-5061	321
Secuencia de codificación de CAPrh.74	5037-7253	2217
Promotor p5	7428-7507	80
3' UTR, región no traducida	7254-7411	158
KanR, gen de resistencia a la kanamicina	8041-8856	816
Origen de la replicación	9213-9801	589

Abreviaturas: AAV, virus adenoasociado; pb, par de bases; UTR, región no traducida.

Tabla 4. Anotación del plásmido colaborador

Nombre	Intervalo (pb)	Longitud (pb)
Adenovirus-5-E2A	524-5859	5336
Adenovirus-5 E4	5860-9060	3201
Adenovirus-5 VA	9061-9803	743
ccdB	10241-10543	303
NeoR/KanR	10892-11686	795
Gen de resistencia a la bleomicina	11892-12266	375
Origen de replicación de ColE1	12404-12992	589

Abreviaturas: pb, par de bases

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección

vi) otros, (especifiquense) Transfección

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, (especifiquense) | |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El genoma del vector rAAV encapsulado consta de un promotor MHCK7, un intrón quimérico (intrón SV40), el transgén hSGCB y una señal del poliadenilación; flanqueados por repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV.

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

- Promotor MHCK7: *Mus musculus*, modificado y sintetizado químicamente.
- Intrón quimérico: intrón SV40
- hSGCB: *Homo sapiens*, optimizado con codones humanos y sintetizado químicamente
- Señal de poliadenilación: poliA sintética
- Repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV: AAV2 de tipo silvestre

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

- *Promotor*: concebido para impulsar la expresión de genes específicos del músculo esquelético y cardíaco.
- *Intrón quimérico*: para facilitar la exportación nuclear del ARNm y la acumulación citoplásmica para la potenciación de la expresión génica y la traducción del ARNm.
- *Dominios funcionales del gen de la distrofina humano conservados en la distrofina de SRP-9003*:
La transferencia génica puede ser eficaz para el tratamiento de pacientes con DMC, dado que la enfermedad está causada por mutaciones en el gen *BSG* que afecta a la expresión o la actividad de la proteína BSG.
- *Señal de poliadenilación*: para terminar la transcripción del gen *BSG*.
- *ITR de AAV*: secuencias de repetición terminal invertida (ITR) necesarias para la síntesis de la segunda hebra para facilitar la expresión génica.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Genoma del vector

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 checked="" 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 (especifiquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): N/P
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie: N/P
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar: N/P
ix) Nombre vulgar: ser humano

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

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

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí	<input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
		No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A: N/P		

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" 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: puesto que las proteínas de la cápside de SRP-9003 son similares a las del AAVrh74 de tipo silvestre, las características de supervivencia <i>ex vivo</i> son idénticas tanto para el serotipo recombinante como para el de tipo silvestre.		

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Debido a la eliminación de los genes *rep* y *cap*, SRP-9003 es incapaz de replicarse, incluso en presencia de un virus colaborador AAV de tipo silvestre.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Las proteínas de la cápside viral tienen la misma diseminación/tropismo que el virus AAVrh74 progenitor. Sin embargo, dado que SRP-9003 es incapaz de replicarse, la diseminación se limita a la administración de SRP-9003 al paciente.

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 de tipo silvestre en el ser humano. No se prevé que la introducción del casete de expresión, que codifica el β -sarcoglicano, cause la aparición de patogenicidad. Así pues, ni se conoce ni se espera que el AAV de tipo silvestre o SRP-9003 sean patógenos. Cabría esperar la eliminación de los genes virales durante la construcción del vector para reducir aún más cualquier riesgo de patogénesis.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La estabilidad de SRP-9003 recombinante se confirma mediante la caracterización de su identidad, pureza y calidad, la administración de SRP-9003 a sujetos con DMC infecta a las células diana mediante la formación de varios genomas de SRP-9003 ensamblados para formar concatémicos de ADN de doble hebra mayores. Sin embargo, en los sujetos no se forman nuevas partículas virales. Estos concatémicos se mantienen en la célula como estructuras episomales estables y son transcripcionalmente activos. Si tenemos en cuenta la estabilidad genética conocida del AAV de tipo silvestre y la ausencia de un mecanismo intrínseco para la variación o la inestabilidad genética, se espera que los rasgos genéticos de SRP-9003 sean estables.

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

Anexo III A, punto II(A)(11)(d): Los AAV recombinantes diseñados para ensayos clínicos de terapia génica no se incluyen en el genoma de la célula huésped, sino que forman concatémicos episomales en el núcleo de dicha célula (Kimura, et al., 2019). Los datos preclínicos también indican que los vectores AAV se mantienen como elementos extracromosómicos (episomas) en lugar de integrarse en el genoma de las células huéspedes (McCarty, et al., 2004). Teniendo en cuenta los datos preclínicos y clínicos disponibles, se llega a la conclusión de que SRP-9003 no se integra en el genoma de la célula huésped. Dado que SRP-9003 utiliza el AAVrh74 en el que se ha eliminado todo el ADN de tipo silvestre, excepto las repeticiones terminales invertidas, se cree que el posible riesgo de incorporación de SRP-9003 en el ADN cromosómico del paciente se reduce significativamente.

El AAV no es patógeno y no se ha clasificado en virtud de la Directiva 200/54/CE del Parlamento Europeo y el Consejo de 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV no tiene efectos patógenos conocidos, incluso la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos comunes es del 80 %. En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico perteneciente al grupo 1 de riesgo según la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico que es improbable que cause enfermedad en el ser humano).

II(C)(2)(I): En general, la excreción del vector viral se observa durante un breve período después de la administración de SRP-9003 no replicante con una exposición muy limitada en el medio ambiente. Así, no se prevé la exposición de plantas o animales. No se han notificado efectos secundarios para el medio ambiente ni la salud del ser humano tras la liberación de OMG similares (virus adenoasociados de los serotipos 2 y 9).

SRP-9003 no tiene capacidad de replicación y no se prevé que sobreviva, se multiplique ni se disperse si se eliminara intacto del paciente tratado. Se sabe que las terapias génicas con AAV se excretan durante un breve período a través de los humores corporales. Se ha demostrado de manera uniforme que los vectores se excretan durante un período breve, pero que a continuación se vuelven indetectables en los humores corporales. Se prevé que la carga del vector viral excretada en los humores corporales sea baja en comparación con la dosis necesaria exigida para lograr una expresión génica detectable en el ser humano.

Con independencia de este hecho, se deben dar instrucciones a las familias y los cuidadores de los pacientes para que utilicen guantes protectores si entran/cuando entren en contacto directo con los líquidos corporales o residuos del paciente, y para que adopten una correcta higiene de manos durante un mínimo de 4 semanas tras la infusión. Se prohíbe a los pacientes donar sangre, órganos, tejidos y células durante 2 años tras la administración de SRP-9003.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

SRP-9003 puede detectarse mediante un análisis qPCR/ddPCR mediante cebadores

y una sonda específicos para el promotor MHCK7.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

SRP-9003 puede identificarse mediante secuenciación del ADN o análisis qPCR/ddPCR mediante cebadores y una sonda específicos para el promotor MHCK7.

F. Información sobre la liberación

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

Estudio de fase III, abierto y multinacional sobre inserción génica sistémica para evaluar la seguridad y la eficacia de SRP-9003 en sujetos con distrofia muscular de cinturas 2E/R4

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: SRP-9003 se administra mediante infusión intravenosa a pacientes aptos con distrofia muscular de cinturas de tipo E2/R4.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): En este estudio participará el siguiente centro: Hospital Sant Joan de Deu en Esplugues de Llobregat (Barcelona)
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): No procede. No puede definirse un tamaño concreto para el lugar de liberación, ya que SRP-9003 se administrará a los pacientes como parte de un ensayo clínico. ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede. No puede definirse un tamaño concreto para el lugar de liberación ya que SRP-9003 se administrará a los pacientes como parte de un ensayo clínico.
b) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede. SRP-9003 se administrará mediante una única infusión intravenosa en el ámbito hospitalario. Así pues, no se prevé que entre en contacto con ningún biotipo ni área protegida reconocida.
c) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: La administración de SRP-9003 solo se producirá en un ámbito hospitalario controlado; por tanto, no se prevé que entre en contacto con ningún biotipo ni área protegida reconocida.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: SRP-9003 se administra en forma de una única infusión i.v. a través de una vena periférica en una dosis de $7,41 \times 10^{13}$ vg/kg, que se infunde durante aproximadamente 1 o 2 horas. En el estudio clínico SRP-9003-101 se inscribirá a unos 15 pacientes en aproximadamente 12-14 centros de todo el mundo. Se prevé que se administre SRP-9003 a 1 a 2 pacientes en España.
b. Duración de la operación: La duración del estudio clínico es de un máximo de 66 meses. SRP-9003 es un

tratamiento en una única dosis administrada mediante una infusión sistémica durante 1 o 2 horas a través de una vena periférica.

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

Los profesionales sanitarios y el personal del centro recibirán formación sobre prácticas de bioseguridad óptimas para su aplicación durante la preparación de SRP-9003 en la farmacia, el transporte hasta la sala de administración, las precauciones durante la administración y la eliminación de los residuos biológicos en contacto con el producto y del fármaco sobrante.

La formación también abarca el uso de ropa, guantes y gafas de protección, la presencia constante de un kit para derrames y la descontaminación del residuo antes de su eliminación.

El equipo de protección personal (EPI) que se utiliza para el procedimiento contiene:

- Guantes (considere llevar dos pares)
- Gafas de seguridad
- Bata de laboratorio
- También debe utilizarse el EPI apropiado para los antebrazos, como manguitos.
- Debe limitarse la presencia de personal con llagas o cortes abiertos.

El farmacéutico del centro del estudio de investigación preparará SP-9003 para su administración conforme al manual de farmacia.

SRP-9003 se enviará a los centros del estudio en consonancia con las recomendaciones habituales para el transporte de materiales biopeligrosos.

Solo los sujetos inscritos en el estudio clínico pueden recibir el fármaco del estudio y solo personal autorizado puede suministrarlo o administrarlo. Todos los fármacos del estudio deben almacenarse en una zona segura, controlada desde el punto de vista medioambiental y vigilada (de forma manual o automática), de acuerdo con las condiciones de almacenamiento recogidas en el Manual de Farmacia y con acceso limitado al investigador y el personal autorizado del centro.

El investigador clínico, la institución o el director de la institución médica (cuando proceda) son responsables del recuento de la medicación sobrante, la conciliación y el mantenimiento de los registros (es decir, el registro de recepción, conciliación y de eliminación final). No se prevé que SRP-9003 se libere de forma deliberada en el medio ambiente fuera del centro de administración. Se considera que los riesgos relacionados con la liberación en el medio ambiente del OMG o los riesgos para el personal en caso de que haya una violación de la integridad del contenedor o del almacenamiento o un derrame accidental en el centro o durante su envío o almacenamiento son insignificantes.

Se darán instrucciones a las familias y los cuidadores de los pacientes para que

utilicen guantes protectores si entran/cuando entren en contacto directo con los líquidos corporales o residuos del paciente, y para que adopten una correcta higiene de manos durante un mínimo de 4 semanas tras la infusión de SRP-9003.

Además, se prohíbe a los pacientes donar sangre en los 2 años posteriores a la inyección del vector.

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

No procede. La administración de SRP-9003 solo tendrá lugar en un ámbito 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

SRP-9003 se ha administrado a ratones C57B1/6J de tipo silvestre (WT) y/o a ratones con deficiencia de β -SG (B6.129Sgcb).

SRP-9003 se está evaluando en la actualidad en 2 estudios clínicos que se están llevando a cabo en centros de investigación de EE. UU. SRP-9003-101 es un estudio de fase I/IIa, abierto y unicéntrico de aumento de la dosis para evaluar la seguridad y la eficacia de SRP-9003 en 6 pacientes con DMC2E/R4. El estudio clínico SRP-9003-102 se está llevando a cabo en dos centros de investigación de EE. UU. en pacientes ancianos con DMC2E/R4 deambulantes y no deambulantes.

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates

ii) Familia (plantas): N/P

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *sapiens*

v) Subespecies: N/P

vi) Cepa: N/P

vii) Cultivar/Línea de reproducción: N/P

viii) Patovar: N/P

ix) Nombre vulgar: ser humano

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

SRP-9003 contiene una secuencia de ácido desoxirribonucleico complementario optimizado con codones (ADNc) que codifica la proteína β -sarcoglicano humano (hSGCB) para el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de cinturas de tipo 2E/R4 (DMC2E/R4). SRP-9003 es un vector scAAVrh74 portador del gen *hSGCB* bajo el control del promotor de la creatina quinasa 7 de la cadena pesada de la miosina α (MHCK7).

Los resultados clínicos del estudio clínico en curso SRP-9003-101 demuestran que la administración sistémica de SRP-9003 impulsa la expresión del transgén β -SG de longitud completa, lo que restaura los componentes del DAPC, mejora las enfermedades musculares y se asocia a una mejora de los resultados funcionales clínicos medidos después del tratamiento.

El objetivo de la terapia génica con SRP-9003 es inducir la expresión de la proteína β -SG en los músculos para corregir el defecto genético subyacente y, por tanto, mejorar la trayectoria clínica de los pacientes, como demuestra la estabilización o la ralentización de la progresión de la debilidad neuromuscular y, en el mejor de los casos, mejorar la fuerza muscular con el tiempo.

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

Las personas que no sean aquellas que reciben el medicamento no estarán expuestas a unos niveles de SRP-9003 que puedan representar un posible riesgo. Una exposición mínima a organismos, como la exposición medioambiental, que no sea la de los pacientes que reciben SRP-9003 como parte del estudio clínico no supondría una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa o un posible riesgo para la seguridad. Dado que además SRP-9003 no tiene capacidad de replicación, se prevé que el vector se elimine con rapidez de cualquier organismo que no sea diana sin causar ningún efecto perjudicial. Además, la expresión transgénica se ha diseñado para que se produzca únicamente en el tejido muscular cardíaco y esquelético. Además de los posibles huéspedes humanos, no se prevé que la exposición a SRP afecte a ningún organismo que no sea diana, ya sea directa o indirectamente.

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 SRP-9003 es incapaz de replicarse, no puede producirse la 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 SRP-9003 es incapaz de replicarse, no se espera que se disemine en el medio ambiente en un grado significativo y no se prevé 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): N/P

ii) Familia (plantas): N/P

iii) Género: N/P

iv) Especie: N/P

v) Subespecie: N/P

vi) Cepa: N/P

vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P

viii) Patovar: N/P

ix) Nombre vulgar: N/P

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

No hay efectos ni peligro para la biodiversidad por la transmisión horizontal mediante la difusión del material genético. Incluso si se produjera la transferencia génica horizontal, las secuencias no confieren una ventaja selectiva a otros organismos, como las bacterias, puesto que SRP-9003 no contiene promotores procarióticos, genes de resistencia ni ningún gen que pueda fomentar su proliferación. Por tanto, es improbable que SRP-9003 influya en la dinámica natural de las poblaciones microbianas ni en los ciclos biogeoquímicos en ningún lugar concreto del entorno.

b) De otros organismos al OMG:

Insignificante. Dado que SRP-9003 contiene las secuencias ITR, existe una posibilidad muy baja de recombinación homóloga del vector con AAV de tipo silvestre en caso de coinfección en personas expuestas. El resultado de esta recombinación sería que SRP-9003 adquiriría genes funcionales del AAV necesarios para la replicación y el empaquetamiento. Así, la recombinación daría lugar a la formación de virus idénticos a la cepa recombinante, que no tiene

capacidad de replicación.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Aunque la recombinación entre SRP-9003 y un AAV de tipo silvestre 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, como un genoma híbrido, aunque se generara en una célula, este no se replicaría salvo que un adenovirus/virus del herpes colaborador estuviera también presente. Así pues, los riesgos asociados a la transferencia génica de un AAV de tipo silvestre a SRP-9003 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 dispone de referencias bibliográficas. No se han realizado estudios de este tipo con SRP-9003.

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

No se dispone de información sobre interacciones medioambientales con procesos bioquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

qPCR/ddPCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Ninguno.

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

La transferencia de material genético de SRP-9003 a otros organismos es insignificante. Se pueden utilizar qPCR/ddPCR para detectar la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

No procede.

6. Frecuencia del seguimiento

No procede.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Tras la administración de SRP-9003 a los pacientes, se desinfectará la sala del procedimiento conforme a las instrucciones suministradas en el manual de farmacia y a las normativas estándar del centro.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los materiales utilizados para la preparación y la administración de la inyección del medicamento en investigación, como las gasas y las agujas en contacto con SRP-9004, deben introducirse en contenedores primarios y secundarios herméticos. Todos los residuos deben introducirse en dos bolsas con el símbolo de riesgo biológico y cerrarse con cinta adhesiva. La bolsa debe desecharse a continuación en un contenedor para residuos biopeligrosos. El equipo de infusión y la jeringuilla de administración utilizados para administrar SRP-9003 deben introducirse en una bolsa para residuos biopeligrosos y destruirse de conformidad con las normas del centro y de la farmacia del centro.

Todo vial abierto o material sin utilizar debe introducirse en un contenedor hermético. Los viales vacíos y utilizados y los componentes del equipo de administración en contacto con el producto (cánula, agujas y jeringuillas de inyección), gasas, equipo de protección personal y los componentes utilizados para recoger las muestras de líquidos corporales tras la administración se desinfectarán o eliminarán como residuos biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Tras la administración de SRP-9003, se generan los siguientes residuos; viales vacíos, viales utilizados, tubo guía, cánula, agujas y jeringuillas de inyección, gasas, guantes y componentes utilizados para la recogida de muestras de líquidos corporales.

3. (b) Tratamiento de residuos

Inmediatamente después de la preparación de la dosis, los viales total y parcialmente utilizados se volverán a colocar en la caja de envío en la que se recibieron y, a continuación, en una bolsa cerrada y etiquetada como residuo biopeligroso. Después, el farmacéutico del centro la volverá a almacenar a ≤ -60 °C en un congelador. Los viales de SRP-9003 se destruirán como residuos biopeligrosos.

Todos los residuos de suministro del armario de seguridad biológica se introducirán en una bolsa para residuos biopeligrosos cerrada y se depositarán en contenedores para residuos biopeligrosos para su eliminación conforme a la política de la farmacia y la institución.

Los centros que no están autorizados a destruir el medicamento en investigación *in situ* pueden devolver los viales de SRP-9003 a un almacén de distribución para su destrucción.

Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

En caso de derrame accidental de SRP-9003 durante la preparación y la administración de la dosis al paciente, se seguirán las instrucciones facilitadas en el manual de farmacia del promotor para atajar y desinfectar de inmediato el derrame y evitar que se extienda. Todos los materiales contaminados se desecharán localmente mediante incineración o en autoclave.

Tratamiento de los derrames:

- Evacuar la zona, eliminar el EPI contaminado, como batas de laboratorio, calzado y otras prendas, y dejar que los agentes se asienten durante un mínimo de 30 minutos. Iniciar el procedimiento de respuesta a derrames.
- Cubrir el derrame con material absorbente. Empezar por los bordes y trabajar hacia el centro.

- Verter el desinfectante con cuidado (solución con lejía seguida de toallitas con alcohol) sobre el derrame absorbido empezando de nuevo por los bordes. Saturar la zona con desinfectante.
- Dejar un tiempo de contacto suficiente para que se inactive el material en el derrame. Los derrames no viscosos requieren entre 15 y 20 minutos; los viscosos, 30 minutos.
- Utilizar papel absorbente para limpiar el derrame, trabajando desde el borde hasta el centro. Utilizar pinzas para recoger el plástico, el vidrio u otros materiales punzocortantes rotos que puedan perforar los guantes.
- Desechar el material absorbente en bolsas para residuos químicos.
- Limpiar la zona del derrame con papel absorbente limpio empapado en desinfectante. Humedecer minuciosamente la zona del derrame, dejar actuar el desinfectante durante 15-20 minutos o más, y limpiarlo con el papel.
- Desechar todos los materiales de limpieza (empapados en desinfectante) en una bolsa o recipiente para productos químicos, y el EPI contaminado, en una bolsa para riesgos biológicos. Cerrar bien las bolsas.
- Introducir la bolsa en una segunda bolsa para riesgos biológicos y desecharla en un contenedor para residuos biopeligrosos.

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

Cualquier material utilizado en la limpieza (empapado en desinfectante) se introduce en una bolsa/contenedor para productos químicos, y el EPI contaminado, en una bolsa para residuos biopeligrosos. La bolsa para residuos biopeligrosos se debe cerrar bien.

La bolsa para residuos peligrosos se introduce en una segunda bolsa para residuos biopeligrosos, se cierra bien y se desecha en un contenedor para residuos biopeligrosos para su incineración.

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 SRP9003 solo tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado; por tanto, no se prevé que entre en contacto con plantas, animales ni el suelo.

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

El personal seguirá la legislación local y los procedimientos del centro relativos a la manipulación y la eliminación de los OMG. Además, en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal incluidas en esta presentación, se facilitan las recomendaciones e indicaciones de seguridad para la gestión de incidentes relacionados con SRP-9003. Se vigilará rigurosamente a todos los pacientes para detectar cualquier reacción adversa durante este estudio clínico. Se formará un comité de seguimiento de los datos independiente y específico del

estudio para ayudar en la supervisión periódica de la seguridad, la eficacia, la calidad de los datos y la integridad del estudio clínico.

Referencias:

European Parliament and of the Council. 2000. 'Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work,'

Chen YW, Nagaraju K, Bakay M, McIntyre O, Rawat R, Shi R, Hoffman EP. Early onset of inflammation and later involvement of TGFbeta in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):826-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000173836.09176.c4. Epub 2005 Aug 10. PMID: 16093456.

Colella P, Ronzitti G, Mingozi F. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017 Dec 1;8:87-104. doi: 10.1016/j.omtm.2017.11.007. PMID: 29326962; PMCID: PMC5758940.

Howard, D. and Harvey, B., 2017. Assaying the Stability and Inactivation of AAV Serotype 1 Vectors. *Human Gene Therapy Methods*, 28(1), pp.39-48.

Kimura, T., Ferran, B., Tsukahara, Y., Shang, Q., Desai, S., Fedoce, A., Pimentel, D., Luptak, I., Adachi, T., Ido, Y., Matsui, R. and Bachschmid, M., 2019. Production of adeno-associated virus vectors for in vitro and in vivo applications. *Scientific Reports*, 9(1).

McCarty DM, Young SM Jr, Samulski RJ. Integration of adeno-associated virus (AAV) and recombinant AAV vectors. *Annu Rev Genet*. 2004;38:819-45. doi:10.1146/annurev.genet.37.110801.143717. PMID: 15568995.

Penaud-Budloo M, François A, Clément N, Ayuso E. Pharmacology of Recombinant Adeno-associated Virus Production. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018 Jan 8;8:166-180. doi:10.1016/j.omtm.2018.01.002. PMID: 29687035; PMCID: PMC5908265.

Rodino-Klapac L, Pozsgai ER, Lewis S, et al. Systemic Gene Transfer with AAVrh74.MHCK7.SGCB Increased β -sarcoglycan Expression in Subjects with Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2E. Presented at: 2019 Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference; April 13-17, 2019; Orlando, FL.

Schnepp BC, Jensen RL, Chen CL, Johnson PR, Clark KR. Characterization of adeno-associated virus genomes isolated from human tissues. *J Virol*. 2005 Dec;79(23):14793-803. doi:10.1128/JVI.79.23.14793-14803.2005. PMID: 16282479; PMCID: PMC1287572.

Tenenbaum L, Lehtonen E, Monahan PE. Evaluation of risks related to the use of adeno-associated virus-based vectors. *Curr Gene Ther*. 2003 Dec;3(6):545-65. Doi 10.2174/1566523034578131.PMID: 14683451.