

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

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/24/02
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	Feb/07/2024
d) Título del proyecto:	Estudio en fase I/II, abierto, de aumento escalonado de la dosis y ampliación de la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de SAR444836, una transferencia génica de la fenilalanina hidroxilasa humana mediante un vector vírico adenoasociado, en participantes adultos con fenilcetonuria
e) Período propuesto para la liberación:	Jul.2024 – Dec.2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Sanofi-Aventis Recherche et Développement

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): SAR444836 es un virus adenoasociado (AAV) recombinante y no replicativo que consta de un genoma vectorial de ADN monocatenario que codifica la fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH) en una nueva cápside con tropismo hepático, AAVSNY001. SAR444836 está diseñado para introducir un gen funcional de fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH) en el hígado, aumentando así la actividad enzimática y normalizando los niveles de fenilalanina en pacientes con fenilcetonuria (PKU).	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: La secuencia genética del vector viral ha sido verificada por secuenciación de nueva generación	

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: FR	
- Número de la notificación: 16063270	

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: USA, Turquía	
- Número de la notificación: No aplica.	

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

El OMG es un vector viral recombinante de un virus no patógeno y sin capacidad replicativa. El OMG está desprovisto de todos los genes AAV de tipo "wild type",

que se reemplazan por secuencias génicas de genes terapéuticos. El casete genético consiste en secuencias naturales que se encuentran en humanos sanos para el tratamiento de enfermedades mediante el reemplazo de genes, en este caso se inserta el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa humana. Las secuencias no se consideran tóxicas ni oncogénicas. El serotipo de la cápside está altamente conservado y es permisivo para las células humanas. La exposición accidental al producto no causaría daño a los seres humanos, animales o plantas.

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): Parvoviridae
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: adeno- asociated virus (AAV)
iv) Subespecie: No aplica
v) Cepa: AAVSNY001
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): no aplica

vii) Nombre vulgar: No aplica

3. Distribución geográfica del organismo

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

Sí

No

No se sabe

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

i) Yes

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): mezcla de serotipos no naturalmente mezclados que consiste en secuencias derivadas de serotipos AAV naturales.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Na

5. a) Técnicas de detección

técnicas de detección de AAVSYN001 parental mediante técnica ELISA

5. b) Técnicas de identificación

técnicas de identificación de AAVSYN001 parental mediante técnica ELISA

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

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

- humanos
- animales
- plantas
- otros

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

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: la replicación de los dependovirus es defectuosa y solo se pueden reproducir en presencia de un virus auxiliar “helper” dentro de una célula adecuada para la replicación viral.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplica puesto no se liberará en ningún ecosistema.

c) Modo de reproducción: N/A reproducción defectuosa. Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: los dependovirus tienen replicación defectuosa y solo se pueden reproducir en presencia de un virus auxiliar “helper” dentro de una célula adecuada para la replicación viral.

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 checked="" type="checkbox"/> el virus es defectuoso en la replicación y requiere de una célula auxiliar o “helper” y de una célula adecuada para reproducirse.
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: el virus es defectuoso en la replicación y requiere de una célula auxiliar o “helper” y de una célula adecuada para reproducirse

10. a) Vías de diseminación

Se desprenden de humanos o animales, por formación de gotitas o aerosoles durante la preparación
--

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La capacidad de evacuación del virus, el movimiento de los pacientes, la frecuencia de formación de gotitas o aerosoles durante la preparación
--

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 aplica

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

La eliminación de todos los genes AAV parentales (es decir, secuencias *rep* y *cap*) para eliminar la reversión al fenotipo de tipo salvaje o “*wild type*” y la generación de virus competentes para la replicación. Sustitución de secuencias AAV de tipo salvaje por casete de genes terapéuticos detallados previamente en este documento, pretende la expresión persistente en células de pacientes mediante la transferencia génica de fenilalanina hidroxilasa humana funcional para el tratamiento de la enfermedad fenilcetonuria o siglas en inglés “PKU” de phenylketonuria.

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" 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 type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector:
c) Gama de organismos huéspedes del vector:
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p>
e) Fragmentos constituyentes del vector
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense)</p>

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	<input checked="" type="checkbox"/> Transformación estable de la línea celular de fabricación derivada de HeLa con secuencias que contienen plásmidos para el casete de genes terapéuticos flanqueantes AAV-ITR, los genes AAV <i>rep</i> y <i>cap</i> .
<p>Los elementos génicos apoyan la generación de un producto vectorial viral recombinante de AAVSNY001-hPAH a partir de la línea celular huésped HeLa cuando es inducida por la infección de las células con un virus auxiliar (es decir, adenovirus de tipo salvaje).</p>	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

Composición del fragmento de inserción: hPAH que codifica la fenilalanina hidroxilasa humana funcional, AAV2 ITRs, secuencias potenciadoras y promotoras, secuencia de señal de poliadenilación, secuencia de relleno.
a) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: hPAH: humano ITRs AAV2: Virus AAV2 Potenciador y promotor: ratón <ul style="list-style-type: none">• Secuencia de señal de poliadenilación: bovina• “Stuffer”: humano
b) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG hPAH: para proporcionar una copia sana del gen de la fenilalanina hidroxilasa humana a pacientes con fenilcetonuria AAV2 ITRs: secuencias necesarias para la generación de vectores designadas específicamente para el rescate, replicación y empaquetamiento del genoma. Promotor/Potenciador: expresión persistente del transgén en las células diana. Secuencia de señal de poliadenilación Señal de poliadenilación: proporciona secuencias <i>cis</i> para una poliadenilación eficiente del ARNm. Relleno “Stuffer”: Ajuste del genoma viral al tamaño correcto para un empaquetamiento eficiente y la reducción de variantes parciales de la cápside del genoma.
c) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/> - Otros especifíquense: <input checked="" type="checkbox"/> concatámeros episomales para la persistencia en células que no se están diferenciando (en inglés, non-differentiating cells).
d) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> En caso afirmativo, especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): ungulados (bovino), roedores (ratón), Homo Sapiens.
ii) Familia (plantas): no aplica
iii) Género: Bos (bovino / vaca), Mus (ratón), Homo
iv) Especie: taurus, musculus and Sapiens
v) Subespecie: no aplica
vi) Cepa: no aplica
vii) Cultivar/línea de reproducción: no aplica
viii) Patovar: no aplica
ix) Nombre vulgar: AAV virus de ratón, vaca, humano

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

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

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

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

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

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

Sí <input 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: La delección del material genético del virus de tipo salvaje y su sustitución por el casete de genes terapéuticos cambia el fenotipo. El virus ya no es capaz de reproducirse y entrega el casete de genes terapéuticos en lugar del material genético del virus de tipo salvaje		
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: Al OMG se le ha eliminado el material genético viral y, por lo tanto, es incompetente para la replicación.

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

Sí No No se sabe

Especifíquese: el OMG se libera por administración a través de la inyección a los pacientes junto con el potencial de diseminación del virus. Sin embargo, esto se resuelve puesto que el virus OMG no puede replicarse, ya que es incompetente para la replicación.

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

Sí No No se sabe

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La estabilidad genética del vector AAVSNY001-hPAH se confirma mediante tecnologías NGS (Next Generation Sequencing) del ADN genómico vectorial derivado Producer Cell Line (PCL) HeLa-SAR444836 de pase temprano y tardío.

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

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El OMG puede detectarse mediante técnicas de PCR utilizando cebadores/sondas específicas dirigidos al casete del gen hPAH recombinante diseñado.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: The GMO can be identified by different PCR techniques using specific primer/probes targeting the engineered, recombinant hPAH gene cassette.

F. Información sobre la liberación

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

Proporcionar un gen hPAH funcional a pacientes con fenilcetonuria que participen en el ensayo clínico DFI17545.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese: la liberación se hace mediante inyección a los pacientes afectados solamente.

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Se administrará a pacientes en los siguientes centros del territorio Español (ES).

- a. Hospital Clínic de Barcelona (Villarroel 170, Barcelona, Cataluña)
- b. Hospital de Santiago de Compostela (Travesía de Chopuana, s/n, Santiago de Compostela, Galicia)
- c. Hospital Virgen del Rocío (Avenida Manuel Siurot, s/n, Sevilla, Andalucía)

b) Área del lugar (m²): no aplica

i) lugar real de la liberación (m²): no aplica

ii) área de liberación más amplia (m²): no aplica

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: no aplica

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: no aplica

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Se administrará una dosis intravenosa única de SAR444836 para el tratamiento de la fenilcetonuria.

b. Duración de la operación: Dependiendo del paciente, la duración de la administración será de entre 1 y 4 horas de infusión.

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Los OMG solo se infundirán a los pacientes afectados que participen en el ensayo clínico. Se adoptan medidas para

reducir al mínimo la exposición accidental como guantes, bata de laboratorio, mascarilla quirúrgica y gafas de protección. y para descontaminar cualquier elemento que entre en contacto con el OMG durante su almacenamiento, preparación, uso y eliminación.

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

No aplica.

6. 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 aplica puesto no hay liberación previa en entornos clínicos.

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): no aplica

ii) Familia (plantas): no aplica

iii) Género: primate

iv) Especie: homo

v) Subespecies: sapiens

vi) Cepa: no aplica

vii) Cultivar/Línea de reproducción: no aplica

viii) Patovar: no aplica

ix) Nombre vulgar: humanos

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

El AAV entregará copias funcionales del gen hPAH al hígado, para una expresión persistente donde el gen se utilizará para producir una enzima fenilalanina hidroxilasa de tipo salvaje funcional.

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

Ninguna.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

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

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

Como SAR444836 no puede replicarse, no se espera que se propague dentro del medio ambiente, se propague o 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 aplica

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:
b) De otros organismos al OMG: muy poco probable.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: muy poco probable.

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 SAR444836.
--

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

No aplica.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Para el seguimiento y control del OMG se realizarán pruebas de detección del OMG en semen, orina y saliva cada 4 semanas durante el estudio y hasta obtener 3 resultados negativos consecutivos del tejido testado. Se incluye dentro de resultado negativo cualquier resultado que se encuentre por debajo del límite de detección viral.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Los efectos de los ecosistemas no se supervisarán, ya que no está presente de forma natural en ningún ecosistema.

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

No tenemos aun pruebas de transferencia de material genético, aunque no se espera dada la naturaleza del OMG. (Vector creado Por ingeniería genética sin capacidad replicativa)

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

Seguimiento tras la administración de OMG desde D1 o día de la administración del OMG hasta la visita de EOS en la semana 96.

6. Frecuencia del seguimiento

Seguimiento semanal tras la administración de OMG con visitas presenciales y remotas hasta la visita de EOS.

I. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las salas del centro sanitario utilizado para preparar y administrar la vacuna se limpiarán antes y después de la manipulación con un desinfectante estándar activo contra el virus. Las superficies se descontaminarán y limpiarán después de su uso con un desinfectante activo estándar. Después de la administración del tratamiento, el vial y todos los materiales usados se guardarán en una zona cerrada a la espera de recogida por parte de la empresa de gestión de este tipo de residuos que opera en todos los centros participantes.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los materiales en contacto con el IMP se considerarán contaminados y los residuos (incluidos viales de vacunas, jeringas, cánulas de acceso a viales y dispositivos de manipulación del producto en investigación) se colocarán en contenedores adecuados para residuos biopeligrosos directamente después de cada administración.

La descontaminación se tratará como cualquier otro adenovirus. Se contempla la descontaminación por calor o sustancias químicas (lejía, etanol/alcohol isopropílico, detergentes). Se ha demostrado que unos minutos a 100 °C o en contacto con sustancias químicas logran una descontaminación completa. Por tanto, la esterilización en autoclave o la incineración, que son procesos frecuentes de descontaminación, son totalmente aplicables.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos producidos son:

- Vial que contiene el producto en investigación
- Jeringas
- Cánulas de acceso al vial
- Bomba de infusión
- Dispositivos (si aplica)
- Cualquier otro material fungible directamente en contacto con el producto

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los equipos, suministros, incluidos los guantes y recipientes en contacto con el adenovirus, se manipularán y eliminarán directamente en contenedores adecuados para residuos biopeligrosos.

El auxiliar de investigación clínica (CRA) controlará las cajas semivacías o parcialmente utilizadas. En ese caso, se conservarán en el centro clínico en un lugar protegido y bien identificadas, y se destruirán en el propio centro después del control por parte del CRA al finalizar el tratamiento de cada cohorte como residuos biopeligrosos. La destrucción se documentará en el centro clínico.

Si no es posible la destrucción en el centro, los viales se devolverán para su destrucción al promotor o a un proveedor externo, cuando proceda, a temperatura ambiente, junto con el documento correspondiente proporcionado por el CRA.

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

Es un virus sensible a las altas temperaturas y a la falta de humedad y, como todos los adenovirus, sensible a los detergentes y disolventes, así como al calor y a la radiación UV. No puede replicarse fuera de la célula huésped, y es sensible a desinfectantes comunes como etanol al 70%, diversos detergentes como desoxicolato sódico al 0,1%, dodecil sulfato sódico y tritón X-100, así como

hipoclorito sódico al 1%, formaldehído (formol al 5%), glutaldehído al 2% y yodo al 2% y se inactiva con calor.

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

Véase la sección 1.

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

Véase la sección 1.

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

Los resultados recogidos hasta ahora mostraban un buen perfil de seguridad. Sanofi sigue monitorizando el perfil de seguridad y la tolerabilidad durante y después de los ensayos clínicos y después de la comercialización de IMP mediante una monitorización intensiva de los participantes durante el estudio y la FUP de seguridad. Farmacovigilancia de las prácticas convencionales para tener una visión global y completar el perfil de seguridad tras la comercialización.