

**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:

Estado miembro de la notificación: España
Número de la notificación: B/ES/26/22
Fecha del acuse de recibo de la notificación: 19 de junio de 2026
Título del proyecto: Ensayo de fase III de la seguridad y eficacia de la terapia génica FLT201 en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 (GALILEO-3)
Período propuesto para la liberación: Del 20 de noviembre de 2026 al 1 de octubre de 2032

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Spur Therapeutics Limited (anteriormente, Freeline Therapeutics Limited)
--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☒
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☐
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el <i>phylum</i> y la clase

Otro, especifíquese (reino, <i>phylum</i> y clase)
b) Identidad del OMG (género y especie) Familia: Parvoviridae Género: Dependoparvovirus Especie: virus adenoasociado
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: En general, los virus ADN presentan una mayor estabilidad genética que los virus ARN. En primer lugar, el ADN tiene una mayor estabilidad termodinámica que el ARN; en segundo lugar, la replicación del ADN es un proceso mucho menos propenso a errores que la replicación del ARN; finalmente, en la célula hospedadora, existen más mecanismos para reparar errores en el ADN que en el ARN. FLT201 se fabrica mediante la transfección temporal de células HEK293T y el empleo de plásmidos totalmente definidos y secuenciados. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma vectorial dependen de la polimerasa del ADN del hospedador, que se caracteriza por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad exonucleasa de corrección de errores adicional, lo que da lugar a un índice de error muy bajo en la replicación del ADN. Los datos preclínicos indican que, en la mayoría de los casos, el ADN aportado por vectores de AAV recombinantes persiste de forma predominante como elementos extracromosómicos (episomas), en lugar de integrarse en el genoma de las células hospedadoras. (Miao <i>et al.</i>, 1998; Miao <i>et al.</i>, 2000). Cuando se produce la integración, esta es aleatoria y relativamente rara (Nowrouzi <i>et al.</i> 2012; Kaeppl <i>et al.</i>, 2013; Gil-Farina <i>et al.</i>, 2016); no se producen eventos en los genes asociados a oncogénesis ni en sus proximidades. Se cree que el posible riesgo de que el genoma vírico se incorpore al ADN cromosómico del paciente se ha reducido aún más, ya que FLT201 carece de los genes <i>rep</i> necesarios para la integración específica de sitio en el genoma de las células hospedadoras. Por tanto, se considera que el riesgo de mutagénesis de inserción es bajo o insignificante. Hasta la fecha, no se han notificado casos de mutagénesis de inserción en ningún ensayo clínico con AAV. FLT201 es incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus, ya que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación y el empaquetado, respectivamente.

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 ☒	No ☐
En caso afirmativo, indique el código del país: IT	

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

Sí ☒	☐ No
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: España - Número de la notificación: B/ES/21/17	

6. ¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí ☐	☒ No
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:	

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

El producto del estudio, FLT201, es un virus adenoasociado monocatenario recombinante diseñado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. El casete transgénico del producto FLT201 contiene un promotor específico del hígado (PEH) mínimo y un transgén optimizado por codones (variante 85 de *GBA1*) con una secuencia de señal de poliadenilación (poliA) flanqueada por repeticiones terminales invertidas (RTI) derivadas de AAV2. Este casete está empaquetado en una innovadora cápside que se ha diseñado para dirigirse de forma preferente a los hepatocitos humanos. El transgén optimizado por codones (variante 85 de *GBA1*) expresa una variante genomodificada mediante proteínas (85) de la β -glucocerebrosidasa (Gcasa). Todos los AAV precisan un virus colaborador, como un adenovirus o el virus del herpes simple, para replicarse. Sin embargo, un AAV recombinante como FLT201 carece de los genes *rep* y *cap* del AAV silvestre necesario para que el virus se replique y, por tanto, FLT201 no puede provocar una infección por replicación. Después de la internización de FLT201 y la liberación de la cápside en los hepatocitos, el casete transgénico podrá hacer posible la expresión de la GCasa modificada genéticamente en los hepatocitos.

A causa del extremadamente bajo número de partículas de FLT201 que pueden liberarse al medio ambiente durante el estudio, ya sea de manera fortuita o mediante la excreción, es improbable que se produzca una transferencia génica horizontal. Incluso si esta se produjera, las secuencias de FLT201 no conferirían ninguna ventaja selectiva a las bacterias: FLT201 no contiene ningún promotor procariótico, antibiótico u otros tipos de genes de resistencia ni de ningún tipo que pudieran potenciar o restringir su proliferación. Por tanto, es improbable que el vector interfiera en el control de los microorganismos patógenos o que tenga algún efecto en la dinámica natural de las poblaciones de microbios o los ciclos biogeoquímicos en algún punto específico del medio ambiente.

Cualquier FLT201 que se libere fuera del participante del estudio tendrá un impacto medioambiental mínimo, ya que FLT201 no puede provocar infecciones por

replicación, ni siquiera en presencia de un virus colaborador.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

Viroide ☐

Virus ARN ☐

Virus ADN ☐

Bacteria ☐

Hongo ☐

Animal ☐

- mamíferos ☐

- insectos ☐

- peces ☐

- otro animal ☐

(especifique el *phylum* y la clase)

Otros, (especifíquense): Terapia génica basada en un AAV sintético que contiene elementos de origen mamífero y vírico.

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): *Parvoviridae*

ii) Género: *Dependoparvovirus*

iii) Especie: dependoparvovirus adenoasociado A

iv) Subespecie: NP

v) Cepa: NP

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): AAVS3 (quimera de AAV8/3b)

vii) Nombre vulgar: avigbagén parvovec

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) 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 caulinare de plantas	☐
En simbiosis con animales	☐

Otros, (especifíquense): Los hospedadores son seres humanos y primates no humanos
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) y ELISA específico de AAVS3.
--

5. b) Técnicas de identificación

Consúltase el apartado anterior <i>Técnicas de detección</i> .
--

6. ¿Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí ☒	☐ No
En caso afirmativo, especifíquese: El AAV cumple con la definición de agente biológico de Grupo de riesgo 1, de conformidad con la Directiva 2000/54/CE, definido como «agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre».	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	☐	
animales	☐	
plantas	☐	
otros	☐	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. NP		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El AAV es incapaz de replicarse puesto que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación vírica.
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: NP, ya que el vector es incapaz de replicarse.

c) Modo de reproducción: NP Sexual ☐ Asexual ☐
d) Factores que afectan a la reproducción: AAV no tiene capacidad de replicación y es incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus, ya que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación y el empaquetado, respectivamente.

9. Capacidad de supervivencia:

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo:	
i) endosporas	☐
ii) quistes	☐
iii) esclerocios	☐
iv) esporas asexuales (hongos)	☐
v) esporas sexuales (hongos)	☐
vi) huevos	☐
vii) pupas	☐
viii) larvas	☐
ix) otras (especifíquense) El AAV puede persistir en las células hospedador como concatémeros episómicos o bien integrado en el ADN de la célula hospedadora.	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: Los parvovirus son virus estables que pueden persistir en el medio ambiente durante períodos de tiempo muy largos.	

10. a) Vías de diseminación:

El AAV puede transmitirse por contacto directo o indirecto con los humores corporales de una persona afectada.
--

10. b) Factores que afectan a la diseminación:

Los AAV se disemina principalmente vía respiratoria a través de gotículas respiratorias asociado a otros virus. Otras posibles vías de diseminación es la vía fecal-oral por contacto con material contaminado, así como vía contacto con fluidos corporales. Sin embargo,.

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)

Se notificó FLT201 para su liberación en España para el estudio FLT201-01.
Número de notificación: B/ES/21/17.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	☒
ii) Eliminación de material genético	☒
iii) Sustitución de una base	☐
iv) Fusión celular	☐
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado que se pretendía obtener mediante las modificaciones era eliminar los genes *rep* y *cap* derivados del genoma del AAV2 silvestre. Los únicos elementos víricos residuales son las repeticiones terminales invertidas (RTI), que son necesarias para la fabricación de FLT201. Entre las RTI, el casete de expresión consta de un promotor específico del hígado que limita la expresión del *GBA1* de forma predominante a los hepatocitos; un transgén optimizado por codones (variante 85 del *GBA1*) que expresa una variante de la GCasa humana genomodificada mediante proteínas (85); un intrón de SV40 hacia 5' de la secuencia de codificación y una secuencia señal de poliadenilación (poliA).

Este casete se empaqueta en la cápside AAVS3, que se ha generado mediante el intercambio de dominios de dos serotipos naturales de AAV y se ha modificado genéticamente para potenciar la transducción de hepatocitos humanos por encima de otros serotipos a fin de fabricar FLT201.

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	☒
bacteriófago	☐
virus	☐
cósmido	☐
Elemento de transposición	☐
Otros (especifiquense):	
b) Identidad del vector: Se utilizan dos plásmidos para suministrar todos los componentes necesarios para fabricar FLT201. Se obtuvieron mediante ADN sintético y técnicas habituales de biología molecular para formar las estructuras definitivas de los plásmidos.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los plásmidos se han propagado en bacterias y se han seleccionado en función de su resistencia a los antibióticos.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable:	
Sí ☒	☐ No
Resistencia a los antibióticos	☐
Otras (especifiquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina (gen <i>nptII</i>)	
e) Fragmentos constituyentes del vector: Los componentes necesarios para la fabricación de FLT201 se obtendrán mediante plásmidos. Estos plásmidos contendrán el casete del transgén flanqueado por RTI, los genes <i>reg</i> de AAV-2 (para la replicación y el empaquetamiento del casete del transgén), el gen <i>cap</i> (necesario para fabricar la cápside) y genes colaboradores adenovíricos.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	☐
ii) electroporación	☐
iii) macroinyección	☐
iv) microinyección	☐
v) infección	☐

vi) otros, (especifíquense): Transfección

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

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 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 está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (RTI) derivadas de AAV2 y consta de:

- un promotor específico del hígado que limita la expresión de *GBAI* (*GBAco-85*) de forma predominante a los hepatocitos
- un transgén optimizado por codones (variante 85 de *GBAI*) que expresa una variante genomodificada mediante proteínas (85) de la GCasa
- un intrón de SV40 hacia 5' de la secuencia de codificación y una secuencia señal de poliadenilación (poliA).

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

El origen de todo el genoma es sintético, basado en la secuencia de distintos orígenes. El ADNc del *GBAI* es de origen humano, pero presenta una secuencia optimizada por codones para potenciar la expresión y minimizar las reacciones inmunitarias al genoma. El promotor específico del hígado se diseñó combinando elementos mínimos de dos promotores del hígado humanos. La secuencia de poliadenilación se produce en mamíferos; el inserto también contiene RTI de AAV2, que son las únicas secuencias de ADN de origen vírico del vector.

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

- RTI: facilitar la replicación y el empaquetamiento de la casete de expresión en la cápside; no contienen ningún marco abierto de lectura.
- Un promotor específico del hígado para impulsar y limitar la expresión de *GBAI* en el hígado.
- Un transgén (variante 85 de *GBAI*) que expresa una variante genomodificada por proteínas (85) de la GCasa.
- Un intrón de SV40 para aumentar la eficacia del vector.
- PoliA: para añadir la cola de poliadenilación al ARNm y mantener su estabilidad.

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

- en un plásmido libre ☐

- integrado en el cromosoma ☐

Otros (especifíquense): Concatémeros episómicos en la célula hospedadora.

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	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☒
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el <i>phylum</i> y la clase):
- Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

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

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

Sí ☐	☒ No	No se sabe ☐
En caso afirmativo, especifíquese:		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes? humanos ☐ animales ☐ plantas ☐ otros ☐		
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	☒ No	No se sabe ☐
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 ☐	☒ No
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí ☒	☐ No	No se sabe ☐
--	-----------------------------	-------------------------------------

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 ☐	☒ No	No se sabe ☐
Especifíquese		
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: Se ha modificado FLT201 con respecto al genoma del AAV original mediante la eliminación de todos los genes víricos y su sustitución por un casete de expresión. Las únicas secuencias víricas que permanecen son las RTI, que son secuencias no codificantes. FLT201 es incapaz de replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus, ya que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación y el empaquetado, respectivamente.
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☒ ☐ No No se sabe ☐ Especifíquese: A causa de la eliminación de los genes víricos, FLT201 es incapaz de replicarse, incluso en presencia de un virus colaborador.
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 en los seres humanos. No se sabe que los AAV silvestre ni el FLT201 tengan efectos patógenos. No se prevé que la casete de expresión dé lugar a efectos patógenos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

FLT201 es un vector de AAV monocatenario y, como tal, demuestra una gran estabilidad del ADN en la forma predominante de concatémoros episómicos.
--

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: NP		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: FLT201 puede detectarse mediante una
--

PCR cuantitativa.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: FLT201 puede identificarse mediante una PCR cuantitativa que utilice cebadores exclusivos para el casete de expresión de FLT201.

F. Información sobre la liberación

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

FLT201 va a utilizarse en el protocolo del ensayo clínico FLT201-03. Se trata de un ensayo de Fase III, no aleatorizado, multicéntrico, de la eficacia y seguridad de FLT201 en participantes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los objetivos del estudio son confirmar la eficacia y la seguridad de FLT201 y su potencial para mejorar el fenotipo clínico al dar lugar a la producción endógena continua de GCasa.

Tras la administración a los pacientes y a continuación de la endocitosis mediada por el receptor de FLT201 en los hepatocitos, bajo el control del promotor específico del hígado, se expresará el gen *GBA1* en los hepatocitos hospedadores, lo que dará lugar a la producción y secreción de una proteína GCasa funcional (variante 85) en la circulación sanguínea.

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva hereditaria, cuya causa es la carencia de actividad de la enzima lisosómica β -glucocerebrosidasa (GCasa) y la consiguiente acumulación de su sustrato natural, la glucosilceramida (GL1), y otros glucolípidos.

Por tanto, se prevé que FLT201 dé lugar a una producción endógena continua de GCasa (variante 85) en los hepatocitos para dar como resultado un aumento del nivel de actividad plasmática estable en un intervalo de importancia clínica. Además, FLT201 puede ofrecer una captación continua y mejorada de la enzima activa por parte de los macrófagos y una mejor penetración en los tejidos diana afectados por la enfermedad de Gaucher. Así, pues, el objetivo de FLT201 es reducir la cantidad de glucosilceramida (GL1) y otros glucolípidos en los tejidos y mejorar los síntomas del paciente.

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: No procede. El OMG no se encuentra en la naturaleza. El OMG incapaz de replicarse se administra en el contexto de un ensayo clínico.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Enumere los centros administrativos por país • Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona (España). • Hospital Quironsalud Zaragoza. Avda. Gómez Laguna, 159, 50012, Zaragoza (España).
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m²): No procede. No puede definirse un área específica de liberación, ya que FLT201 se administrará a los pacientes en el marco de un ensayo clínico. ii) área de liberación más amplia (m²): No procede. No puede definirse un área específica de liberación, ya que FLT201 se administrará a los pacientes en el marco de un ensayo clínico.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede, ya que FLT201 se administrará en un entorno hospitalario.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede, ya que FLT201 se administrará en un entorno hospitalario.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La dosis de FLT201 seleccionada para este ensayo es de $4,5 \times 10^{11}$ gv/kg de peso corporal. Participarán en este estudio 45 pacientes.
b. Duración de la operación: del 20 de noviembre de 2026 al 1 de octubre de 2032.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: De conformidad con las directrices de seguridad biológica vigentes para los

organismos modificados genéticamente de Nivel 1 de Seguridad biológica (Manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS, 2004; Anexo IV de la Directiva 2009/41/CE), las instalaciones médicas suelen seguir las siguientes prácticas de seguridad biológica habituales en la manipulación de materiales potencialmente biopeligrosos:

- Acceso restringido
- Almacenamiento de total seguridad
- Formación del personal
- Disponibilidad de EPI (batas de laboratorio, batas de protección, guantes y gafas de seguridad)
- Disponibilidad de un equipo contra derrames adecuado en las áreas donde se prepare y administre FLT201.
- Establecimiento de prácticas ordinarias para manejar materiales potencialmente biopeligrosos, como muestras/fluidos de pacientes y residuos médicos (autoclaves, contenedores para objetos punzocortantes, incineradoras, desinfectantes y superficies adecuadas de fácil limpieza).

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

No procede. La administración de FLT201 se producirá en un entorno hospitalario, en salas de tratamiento con condiciones ambientales de interiores.

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

Con anterioridad, FLT201 se ha liberado en el medio ambiente en la Fase I en curso, el primer ensayo clínico en humanos (FLT201-01). Los datos clínicos preliminares indican que una sola infusión de FLT201 a la dosis analizada de $4,5 \times 10^{11}$ gv/kg presenta un perfil de seguridad aceptable. Hasta el momento, no se ha producido ninguna reacción relacionada con la infusión, toxicidad limitante de la dosis, AAG ni, en general, ningún problema con la seguridad significativo en los 6 participantes tratados con FLT201. Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) fueron de Grado 1 (leve) o 2 (moderado) y, en un caso, de Grado 3 con arreglo a los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI (CTCAE).

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): NP
iii)	Género: <i>Homo</i>
iv)	Especie: <i>sapiens</i>
v)	Subespecie: NP
vi)	Cepa: NP
vii)	Cultivar/línea de reproducción: NP
viii)	Patovar: NP
ix)	Nombre vulgar: Humanos

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

FLT201 se administrará al paciente directamente mediante infusión intravenosa. FLT201 circulará por el organismo del paciente y penetrará en las células del receptor mediante fijación y captación mediada por el receptor. FLT201 se transportará hasta el núcleo, donde se liberará la cápside del ADN monocatenario, variante 85 del *GBA1* transgénico, que codifica la enzima GCasa (variante 85). Puesto que FLT201 contiene un genoma vectorial de ADN monocatenario, las copias monocatenarias deben convertirse en bicatenarias para la expresión funcional, ya sea mediante la síntesis de la segunda cadena o por hibridación de cadenas positivas y negativas de ADN. Un porcentaje de los genomas formará episomas estables, que darán lugar a la expresión estable del transgén. El promotor específico del hígado (PEH) limitará la traducción del genoma vírico de forma predominante a los hepatocitos. Bajo el control del PEH, la variante 85 del gen *GBA1* se expresará en los hepatocitos hospedadores y dará lugar a la producción y secreción de una enzima GCasa (variante 85) al torrente sanguíneo. Puesto que la GCasa se produce en los hepatocitos hospedadores, la glucosilación será específica del hospedador y, así, tendrá menos posibilidades de que se reconozca a una proteína exógena como extraña (Mingozzi, 2003). Por tanto, se prevé que FLT201 dé lugar a una producción endógena continua de GCasa (variante 85) en los hepatocitos para dar como resultado un aumento del nivel de actividad plasmática estable en un intervalo de importancia clínica. Además, FLT201 puede ofrecer una captación continua y mejorada de la enzima activa por parte de los macrófagos y una mejor penetración en los tejidos diana afectados por la enfermedad de Gaucher.

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

No se sabe que FLT201 infecte a ningún organismo del medio ambiente, salvo a los primates. Es incapaz de replicarse y no ofrece ningún beneficio a las personas salvo a las afectadas por la enfermedad de Gaucher.

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	No se sabe
----	--	------------

Especifíquese: NP

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

FLT201 es un vector de AAV incapaz de replicarse, y no se prevé que se disemine en el medio ambiente en cantidades significativas; se considera que el riesgo para el medio ambiente y la población humana es insignificante.

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: NP

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:

Es improbable que la excreción del ADN vectorial presente partículas infecciosas; la cantidad de partículas del vector en sujetos no diana será muchas veces inferior que en pacientes a quienes se administre FLT201. Además, el vector no es patógeno ni puede replicarse; las partículas víricas son incapaces de multiplicarse y, por ello, su diseminación se ve limitada de forma

natural. Por tanto, el riesgo para terceras personas, como familiares y personal sanitario, se considera insignificante. Por su incapacidad de replicarse, la naturaleza no infecciosa del ADN excretado y las insignificantes cantidades excretadas, el riesgo para el medio ambiente se considera insignificante.
b) De otros organismos al OMG: FLT201 no contiene los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación; por tanto, la repercusión de otros organismos es mínima.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: La transferencia de genes dará lugar a la expresión de la proteína GBA1 (GBAco-85) por parte de los hepatocitos del participante en el ensayo clínico; se segregará desde las células a la circulación sanguínea, y las células hospedadoras de los tejidos distintos del hepático la captarán del plasma. Por tanto, se prevé que FLT201 dé lugar a una producción endógena continua de GCasa (variante 85) en los hepatocitos para dar como resultado un aumento del nivel de actividad plasmática estable en un intervalo de importancia clínica. Además, FLT201 puede ofrecer una captación continua y mejorada de la enzima activa por parte de los macrófagos y una mejor penetración en los tejidos diana afectados por la enfermedad de Gaucher.

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 ha llevado a cabo ningún estudio con FLT201.

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

No se sabe ni se prevé que FLT201 tenga ninguna repercusión en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento:

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Durante el ensayo clínico FLT201-03, se hará un seguimiento exhaustivo de la excreción del virus de forma periódica hasta que se obtengan resultados negativos en tres muestras consecutivas obtenidas con una semana de diferencia. La excreción del virus se determinará mediante una PCR cuantitativa. Asimismo, se someterá a los pacientes a un seguimiento periódico de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Véase la sección H.1.

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

La transferencia del material genético de FLT201 se analizará mediante la cuantificación de la actividad de Gcasa en los pacientes tratados en el ensayo clínico FLT201-03.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede, ya que la administración a los pacientes se hará en el contexto de un ensayo clínico.

5. Duración del seguimiento

Se someterá a seguimiento a los pacientes del ensayo a lo largo de todo el estudio y hasta 5 años después de la administración de FLT201.

6. Frecuencia del seguimiento

El seguimiento se llevará a cabo conforme al calendario predefinido en el protocolo del estudio, después de la administración de FLT201.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Cualquier superficie contaminada con FLT201 se descontaminará con arreglo a los procedimientos locales habituales para el manejo de derrames de sangre. Limpieza y desinfección del área de preparación de la infusión de FLT201 una vez finalizada esta conforme a los procedimientos del centro con un desinfectante con eficacia demostrada contra los AAV. Los desinfectantes eficaces incluyen solución Virkon[®] al 1 % (o la sustancia viricida equivalente que cuente con autorización local), Peridox e hipoclorito de sodio (lejía).

Como mínimo, deben disponerse equipos antiderrames en todas las áreas donde se prepare y administre FLT201.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Cualquier vector sin utilizar se diluirá con un volumen igual de solución Virkon al 1 % (o la sustancia viricida equivalente que cuente con autorización local), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía) e incubará durante 30 minutos a temperatura ambiente (o el proceso local equivalente), colocará en un recipiente y eliminará con los residuos sanitarios de conformidad con la política local del centro del estudio. El personal del estudio del centro deberá consultar la política de manipulación de residuos del centro para la eliminación de residuos modificados genéticamente.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales con FLT201. El número de viales depende de la dosis y el peso del participante del estudio.
Materiales empleados para la administración, equipos de infusión y equipos de protección individual, según los lleve el personal del estudio clínico en el centro del estudio.

3. b) Tratamiento de residuos:

Todos los residuos se eliminarán de conformidad con la política local del centro del estudio. Los procedimientos normalizados de trabajo para su eliminación dentro del centro médico deberán estar en línea con las recomendaciones del Manual de bioseguridad en el laboratorio, 4.^a ed. (2020) de la OMS para NBS1/2. En el centro médico, esto implicará depositarlos temporalmente en contenedores para objetos punzocortantes o en bolsas claramente identificadas (por ejemplo, como riesgo biológico o residuos médicos) antes de esterilizarlos en un autoclave o incinerarlos en el centro o fuera de este, de conformidad con las directrices del centro para el manejo de materiales potencialmente infecciosos.

Todos los materiales empleados para la infusión, tales como jeringas, vías de infusión y filtros, que hayan entrado en contacto con FLT201 deberán depositarse y cerrarse herméticamente en envases primarios y secundarios a prueba de fugas. Todos los residuos deben depositarse en doble bolsa con el símbolo de riesgo biológico y cerrarse herméticamente con cinta adhesiva. A continuación, la bolsa deberá tirarse a un contenedor para residuos biológicos para su destrucción con arreglo a la política institucional del centro.

Según el Manual de farmacia, cualquier vector sin utilizar se diluirá con un volumen igual de solución Virkon al 1 % (o la sustancia viricida equivalente que cuente con autorización local), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía) e incubará durante 30 minutos a temperatura ambiente (o el proceso local equivalente), colocará en un recipiente y eliminará con los residuos sanitarios de conformidad con la política local. El personal del estudio del centro deberá consultar la política de manipulación de residuos local para la eliminación de residuos modificados genéticamente.

Los objetos punzocortantes contaminados se eliminarán de conformidad con la política local. El resto de los residuos (guantes, etc.) se eliminarán depositándolos en bolsas para residuos sanitarios con arreglo a la política local.

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:

En caso de que se produzca un derrame accidental de FLT201, dicho derrame se manejará con arreglo a la normativa local para derrames biopeligrosos. Los equipos contra derrames se situarán en todas las áreas donde se manipule el vector.

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

Las superficies se desinfectarán con un desinfectante adecuado, por ejemplo, solución Virkon al 1 % (o la sustancia viricida local equivalente que cuente con autorización local), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía), de conformidad con la normativa local.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede; la administración de FLT201 tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado y correrá a cargo de personal con la formación adecuada.

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 normativa local para el manejo y eliminación de organismos modificados genéticamente y riesgos biológicos. Se someterá a todos los pacientes a seguimiento para detectar acontecimientos adversos, tal como se detalla en el protocolo del ensayo clínico.

Bibliografía

Gil-Farina I., Fronza R., Kaepfel C., López-Franco E., Ferreira V., D'Avola D., Benito A., Prieto J., Petry H., González-Aseguinolaza G., Schmidt M. Recombinant AAV integration is not associated with hepatic genotoxicity in nonhuman primates and patients. *Mol Ther.* 2016 Jun;24(6):1100-1105.

Kaepfel C., Beattie S.G., Fronza R., van Logtenstein R., Salmon F., Schmidt S., Wolf S., Nowrouzi A., Glimm H., von Kalle C., Petry H., Gaudet D., Schmidt M. A largely random AAV integration profile after LPLD gene therapy. *Nat Med.* 2013; 19(7):889-891.

Miao C.H., Snyder R.O., Schowalter D.B., Patijn G.A., Donahue B., Winther B., Kay M.A. The kinetics of rAAV integration in the liver. *Nat Genet.* 1998 May;19(1):13-5.

Miao C.H., Nakai H., Thompson A.R., Storm T.A., Chiu W., Snyder R.O., Kay M.A. Nonrandom Transduction of recombinant adeno-associated virus vectors in mouse hepatocytes in vivo: cell cycling does not influence hepatocyte transduction. *J. Virol.* 2000; 3793-3803.

Mingozzi F., Liu Y.L., Dobrzynski E., Kaufhold A., Liu J.H., Wang Y., Arruda V.R., High K.A., Herzog R.W. Induction of immune tolerance to coagulation factor IX antigen by in vivo hepatic gene transfer. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1347-1356.

Nowrouzi A., Penaud-Budloo M., Kaepfel C.H., Appelt U., Le Guiner C., Moullier P., von Kalle C., Snyder R.O., Schmidt M. Integration frequency and intermolecular recombination of rAAV vectors in non-human primate skeletal muscle and liver. *Mol. Therapy.* 2012; 20(6):1177-1186.