

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/17/16
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	04/09/2017
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I/II internacional, abierto y multicéntrico de la seguridad y del aumento de dosis de BAX 888, un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 (VAA8) que expresa un factor VIII con el dominio B eliminado (B-Domain Deleted Factor VIII, BDD-FVIII) en sujetos con hemofilia A grave administrado como infusión única por vía intravenosa
e) Período propuesto para la liberación:	30/Dec/2017 - 30/Jun/2022

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Baxalta Innovations GmbH
-------------------------------------	--------------------------

3. Definición de la OMG BAX 888 es un vector VAA que contiene ADN monocatenario que porta ADNc con el *factor VIII* de coagulación humana con el dominio B eliminado (BDD-FVIII). BAX 888 tiene una cápside del VAA INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD compuesta por proteínas que pertenecen al serotipo 8 del VAA (VAA8).

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)		

<p>b) Identidad del OMG (género y especie) Género: Dependovirus Especie: Virus adenoasociado</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: En contraste con el VAA de tipo salvaje, el vector de BAX 888, AAV8.BDD-FVIIIopt, tiene eliminadas todas las secuencias que codifican para proteínas estructurales del virus y en su lugar tiene insertado un casete génico compuesto por tres elementos: i) una secuencia promotora/intensificadora, ii) una secuencia del FVIII con codones optimizados y el dominio B eliminado para la expresión de una proteína del FVIII humana truncada y iii) una secuencia poli A sintética. Las únicas secuencias del genoma del virus procedentes del VAA de tipo salvaje en el vector AAV8.BDD-FVIIIopt son las secuencias de las repeticiones terminales invertidas (<i>inverted terminal repeats</i>, ITR) que flanquean el genoma, extraídas del VAA2. Estas modificaciones imposibilitan totalmente que el vector AAV8.BDD-FVIIIopt se pueda replicar. La estabilidad general de estas modificaciones se considera alta, pues al menos en el contexto de las células hepáticas murinas y humanas, la expresión del FVIII puede mantenerse durante un periodo de tiempo más largo. Los estudios in-vivo demostraron una expresión estable del FVIII humano en ratones durante más de 24 semanas.</p>

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

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

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: AT, IT, DE, HU, FR - Número de la notificación:	

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

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

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

La evaluación de los riesgos ambientales se llevó a cabo según los principios científicos y la metodología establecidos en la EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006 e identificó únicamente cuatro efectos adversos que podrían haberse producido directamente o indirectamente a consecuencia de la liberación deliberada de BAX 888 en el ensayo clínico propuesto. Estos posibles efectos adversos se asocian a (i) acontecimientos de trombóticos, (ii) respuestas inmunitarias, (iii) mutagenia por inserción y (iv) partículas residuales de VAArc en BAX 888 a consecuencia de la fabricación. Las consecuencias de estos posibles efectos adversos se consideran de baja magnitud y la probabilidad de que se produzcan estos efectos adversos se considera insignificante por la multitud de factores, como los anticuerpos neutralizantes existentes frente a la cápside en la población general, la no patogenicidad de la cepa hospedadora (VAA), la no patogenicidad de las secuencias modificadas genéticamente, la deficiencia de replicación del vector modificado y las concentraciones muy bajas a las que un organismo no diana podría verse expuesto en el peor de los casos. Es más, la probabilidad de la exposición directa e indirecta al fármaco o a secuencias génicas modificadas per se es muy baja por los adecuados procedimientos de manipulación de la clínica, la preparación sin agujas de la dosis y la administración a través de catéteres seguros, y por el reducido número de sujetos que se inscribirán en el ensayo clínico.

Incluso si el vector modificado o las secuencias génicas modificadas se transfiriesen a otras especies, humana y no humanas, presentes en el medio ambiente:

- esto no provocaría una mayor velocidad de crecimiento en comparación con los organismos de tipo salvaje y, por tanto, no afectaría negativamente a la dinámica de población ni a la diversidad genética de estas poblaciones
- esto no alteraría la susceptibilidad a los patógenos que facilitan la dispersión de enfermedades infecciosas ni crearía nuevos vectores
- por tanto, el riesgo general de provocar enfermedades en humanos, animales o plantas se considera insignificante.

En conclusión, el solicitante considera los riesgos medioambientales asociados a la liberación deliberada del fármaco BAX 888 al medio ambiente por el ensayo clínico propuesto (primero en humanos, estudio de fase I/II, número de protocolo 201501) como insignificantes.

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): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus adenoasociado</i>
iv) Subespecie:-
v) Cepa: -
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.)
vii) Nombre vulgar: <i>VAA 8</i>

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:		
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:		
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>	
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>	
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>	
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>	
ii) No <input type="checkbox"/>		
iii) No se sabe <input type="checkbox"/>		
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): En asociación con animales	

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: N/P

5.a) Técnicas de detección

Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPc) para detectar el genoma vírico utilizando cebadores específicos tanto de forma cualitativa como cuantitativa.

Las proteínas del vector vírico se pueden detectar utilizando los métodos del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA).

5.b) Técnicas de identificación

Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPc) para detectar el genoma vírico utilizando cebadores específicos tanto de forma cualitativa como cuantitativa.

Las proteínas del vector vírico se pueden identificar utilizando los métodos del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, 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:

No se conoce que el VAA sea un virus patógeno en humanos. La búsqueda bibliográfica indica que el VAA tampoco es patógeno en el medio ambiente no humano. Los vectores derivados de VAA para terapia génica se clasifican como agentes del grupo de riesgo 1 en relación tanto a la bioseguridad como a consideraciones de OGM.

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	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.	

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: N/P: BAX 888 se ha presentado como totalmente incapaz para la replicación.
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: N/P
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> N/P Asexual <input type="checkbox"/> N/P
d) Factores que afectan a la reproducción: El VAA de tipo salvaje es un virus no autónomo. No se puede replicar sin un virus ayudante que esté presente en la misma célula. Los virus ayudantes que han demostrado posibilitar la replicación del VAA incluyen adenovirus, virus del herpes simple, papilomavirus humano y virus variolovacunal. BAX 888 es un virus basado en el VAA recombinante (VAAr) en el que el genoma vírico completo (genes <i>rep</i> y <i>cap</i>) se sustituye por el casete de expresión del transgén. Los únicos elementos víricos que permanecen son las secuencias de ITR que flanquean el transgén. Puesto que un virión no puede replicarse y proliferar bajo ninguna circunstancia

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

(ix) otras (especifíquense)

el VAA no forma estructuras para impulsar su supervivencia.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El VAA pertenece al género Dependovirus incluido en la familia Parvoviridae. La estabilidad de los parvovirus frente al estrés físico-químico se considera alta. Los Parvovirus son estables en presencia de disolventes lipídicos, tras la exposición a un pH 3-9 o incubación a 56 °C durante 60 minutos. En estado seco, la capacidad infectiva de las partículas de parvovirus se puede mantener durante varias semanas. La modificación del vector VAA8.BDD-FVIIIopt no altera la estabilidad física de las partículas del virus en comparación con el VAA de tipo salvaje, puesto que la estructura de la cápside de las partículas recombinantes es idéntica a la del virus VAA de tipo salvaje.

10.a) Vías de diseminación

El VAA puede transmitirse por inhalación de gotas de aerosol, por el contacto con las mucosas, por inyección por vía parenteral y por ingestión.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

El VAA es un virus no autónomo. No se puede replicar sin un virus ayudante presente en la misma célula. Las funciones de ayuda las pueden proporcionar bien virus ayudantes coinfectantes o bien agentes que dañen el ADN. Los virus ayudantes que han demostrado posibilitar la replicación del VAA incluyen adenovirus, virus del herpes simple, papilomavirus humano y virus variolovacunal.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

El promotor no ha notificado ninguna modificación genética previa a su lanzamiento en ningún país.

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)	<input type="checkbox"/>

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Durante la fabricación de los vectores de administración del gen de VAA recombinante, se extraen todos los genes víricos de forma que la única secuencia de ADN que codifica proteínas y que se administra en el vector BAX 888 es el gen del FVIII junto con los elementos del ADN necesarios para la expresión del gen *F8* posiblemente terapéutico. La justificación para la elección del serotipo 8 para la cápside de BAX 888 es que, de entre los serotipos del VAA que se producen de forma natural, el VAA8 es especialmente eficiente al infectar y dirigir la expresión génica en el hígado humano, con una expresión génica mínima “fuera de la diana” en otros tejidos (por ejemplo, en las células que presenten antígenos). Además, BAX 888 incorpora un promotor específico de hepatocitos para limitar aún más la expresión del FVIII en el tejido hepático diana.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3.b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector: pAAV8.BBD-FVIIIopt	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de mamíferos y de otros animales, células bacterianas.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Ampicilina Adverta que los plásmidos que se utilizan en el proceso de fabricación portan el gen de resistencia de la ampicilina, pero no el producto farmacológico final pAAV8.BBD-FVIIIopt.	
e) Fragmentos constituyentes del vector El genoma del vector clínico VAA está compuesto por un INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD promotor/intensificador de la transtiretina (pre albúmina, TTR) que dirige la expresión del transgén humano con codones optimizados BDD-FVIII INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD. La inserción del gen tiene una secuencia de poliadenilación (poliA) sintética. El casete de expresión se une a las repeticiones terminales invertidas (ITR) del VAA2 que tienen una secuencia de tipo salvaje de 145 nucleótidos (consulte la figura a continuación).	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>

- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección

vi) otros, (especifíquense) Durante el proceso de fabricación de pAAV8.BDD-FVIIIopt se introdujeron mediante transfección tres plásmidos diferentes en las células HEK293: i) el plásmido que codifica el correspondiente vector FVIII, ii) el plásmido ayudante INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD que porta genes ayudantes adenovíricos y iii) el plásmido que envuelve el VAA8, que proporciona los genes *rep* y *cap*.

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

BAX 888 es un virus VAAr en el que todo el genoma vírico (genes *rep* y *cap*) se sustituye por el casete de expresión del transgén del FVIII. Los únicos elementos víricos que permanecen son las secuencias de ITR que flanquean el transgén. El casete de expresión del transgén está formado por

- un promotor/intensificador de la transtiretina (TTR)
- el transgén del BDD-FVIIIopt (gen del factor VIII humano con codones optimizados y con el dominio B eliminado),
- una secuencia de poliadenilación (poliA) y
- repeticiones terminales invertidas (ITR)

<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promotor/intensificador de la TTR: INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD • Transgén del BDD-FVIII: humano, con codones optimizados • Secuencia de poliA: sintética • ITR: de VAA de tipo salvaje 	
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promotor/intensificador de la TTR: Reclutamiento de los factores de transcripción para el transgén BDD-FVIII • de transcripción del FVIII: Factor VIII de coagulación • Secuencia poliA: Proporciona la estabilidad del transcrito del FVIII • ITR: Encapsidación, autocebado 	
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense): <u>genoma vírico ADNcs</u></p>	
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>	

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

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

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

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

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

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

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

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

Las infecciones humanas con VAA son frecuentes pero jamás se ha comunicado el VAA como agente etiológico de ninguna enfermedad ni en humanos ni en animales. Los estudios de serología en humanos sanos han demostrado que hasta un 70 % de la población mundial se ha infectado con el VAA sin correlación con ninguna enfermedad clínica.

En contraste con el VAA de tipo salvaje, al vector AAV8.BDD-FVIIIopt de BAX 888 se le han eliminado todas las secuencias que codifican para las proteínas estructurales del virus y, en su lugar, se ha insertado un casete génico tal y como se ha descrito anteriormente. Las únicas secuencias genómicas del virus procedentes del VAA de tipo salvaje en el vector AAV8.BDD-FVIIIopt son las secuencias ITR que flanquean el genoma, que provienen del VAA2.

La estabilidad general de estas modificaciones se considera alta, pues al menos en el contexto de células hepáticas murinas y humanas, la expresión del FVIII puede mantenerse durante un periodo de tiempo más largo. Los estudios *in vivo* demostraron una expresión estable del FVIII humano en ratones durante más de 24 semanas.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		
N/P		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar el genoma vírico utilizando cebadores específicos.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para identificar el genoma vírico utilizando cebadores específicos.

F. Información sobre la liberación

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

El estudio 201501 es un estudio de fase I/II internacional, abierto y multicéntrico de la seguridad y del aumento de dosis de BAX 888, un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 (VAA8) que expresa un factor VIII con el dominio B eliminado (B-Domain Deleted Factor VIII, BDD-FVIII) en sujetos con hemofilia A grave administrado como infusión única por vía intravenosa. El objetivo principal es evaluar la seguridad de una infusión única por vía intravenosa (i.v.) de BAX 888 en 2 cohortes de dosis. El objetivo secundario principal es evaluar los niveles plasmáticos de FVIII antes y después de la infusión de BAX 888 e investigar la relación entre la actividad del FVIII y la dosis de BAX 888.

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

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

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Hospital	Investigador Principal
Hospital Universitario La Paz	M ^a Teresa Álvarez Román
Hospital Universitario de Salamanca	Jose Ramón González Porras
Hospital Regional Universitario de Málaga	M ^a Eva Mingot-Castellano

b) Área del lugar (m²):

(i) lugar real de la liberación (m²): N/P, se administrará a los sujetos.

(ii) área de liberación más amplia (m²): N/P, se administrará a los sujetos.

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

N/P, se administrará a los sujetos en centros médicos.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

N/P, se administrará a los sujetos en centros médicos, por tanto, la interacción con la fauna y la flora se considera insignificante

--

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: A los sujetos se les administrará una cantidad máxima de $8,0 \times 10^{12}$ partículas de cápside (cp) por kg del peso corporal del paciente. En este estudio participarán 6 sujetos
b) Duración de la operación: La duración del estudio es de aproximadamente 5 años, con una extensión de hasta 2 años.
(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: La administración tiene lugar en un hospital y se realiza por vía intravenosa a los pacientes. Se aplican las medidas de higiene habituales del hospital. Los productos sin utilizar y los equipos de administración usados se desecharán según la rutina del hospital para material infeccioso.

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

N/P, se administrará a los sujetos en centros médicos.
--

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

El estudio 201501 es el primer estudio en humanos. BAX 888 no se ha liberado previamente en el medio ambiente.
--

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 objeto de investigación (si procede)

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

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

El mecanismo de acción pretendido es la transferencia genética del *FVIII* a las células hepáticas en sujetos receptores humanos en el ensayo clínico para la expresión endógena de la proteína.

--

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

N/P

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: Teóricamente, las secuencias genéticas modificadas podrían transferirse al medio ambiente por vertido, no obstante, la diseminación de estas secuencias en el medio ambiente se ve fuertemente obstaculizada, puesto que las partículas del vector AAV8.BDD-FVIIIopt no son capaces de replicarse a consecuencia de la eliminación de las secuencias genéticas estructurales del VAA. E incluso si el vector se integrase dentro de otros organismos del medio ambiente (por ejemplo, en poblaciones microbianas de plantas de tratamiento de aguas residuales), los organismos resultantes no tendrían un mayor índice de crecimiento en comparación con los organismos de tipo salvaje. Las secuencias del AAV8.BDD-FVIIIopt no generan una ventaja selectiva y, por tanto, no tendrían un efecto adverso sobre la dinámica de la población o sobre la diversidad genética del medio ambiente receptor.		

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

BAX 888 no puede replicarse, por tanto, se considera insignificante la diseminación desde el centro de administración a los ecosistemas.
--

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

i) Orden y taxón superior (animales): 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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: El mecanismo de acción pretendido es la transferencia genética del <i>FVIII</i> a las células hepáticas en sujetos receptores humanos en el ensayo clínico para la expresión endógena de la proteína. BAX 888 solo se administra por vía intravenosa a los sujetos del ensayo clínico y no se libera de ninguna otra forma al ecosistema.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG: BAX 888 es un virus VAA recombinante en el que todo el genoma vírico (genes <i>rep</i> y <i>cap</i> se sustituye por el casete de expresión del transgén del <i>FVIII</i>. Los únicos elementos víricos que permanecen son las secuencias de ITR que flanquean el transgén. Por lo tanto, la recombinación homóloga entre BAX 888 y los virus relacionados puede excluirse. No obstante, es teóricamente posible que se produzca la recombinación no homóloga entre BAX 888 y el VAA de tipo salvaje si ambos están presentes en el mismo hepatocito o en otro tejido/célula con tropismo del VAA8. Si tuviese lugar dicha recombinación, solo podría dar como resultado el intercambio del ADNc del <i>FVIII</i> presente en el vector de BAX 888 con los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> del virus de tipo salvaje. No es posible que el genoma del VAA contenga los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> y el transgén, puesto que están más allá del límite de la capacidad del virión. Si una célula que porta el vector AAV8.BDD-FVIIIopt se coinfecta con un virus ayudante como un adenovirus o un virus del herpes simple, no se espera que se produzcan efectos perjudiciales, ya que AAV8.BDD-FVIIIopt no puede replicarse y la replicación de las partículas del VAArc que pueden contaminar a BAX 888 únicamente se parecerá a una infección natural por el VAA. Puede producirse una recombinación entre AAV8.BDD-FVIIIopt y el VAA de tipo salvaje en células coinfectadas. No obstante, debido a la capacidad limitada a la hora de incorporar secuencias génicas, no es posible la generación de una partícula de VAA capaz de replicarse que además porte el gen BDD-FVIIIopt. En teoría, es posible que se produzca una infección triple en una célula con BAX 888, un VAA de tipo salvaje (una partícula del VAA capaz de replicarse) y un virus ayudante. Esto podría provocar la replicación y la amplificación de los virus del tipo salvaje así como un aumento de la síntesis del vector AAV8.BDD-FVIIIopt. No obstante, la posibilidad de que se produzca tal acontecimiento se considera muy baja.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No se prevén efectos perjudiciales.</p>

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 realizado ningún estudio de esta clase.

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

No se conoce ninguna interacción de esta clase.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Para supervisar la duración (diseminación) de los genomas de BAX 888 en sangre, saliva, orina, heces y semen, se utilizará la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de los genomas del vector.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Para supervisar la duración (diseminación) de los genomas de BAX 888 en sangre, saliva, orina, heces y semen, se utilizará la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de los genomas del vector.

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

En los sujetos del estudio, se detectará la transferencia del genoma del vector mediante la evaluación de la actividad del FVIII circulante en plasma y los niveles de antígeno, la tasa anual de hemorragias (*annualized bleed rate*, ABR) en comparación con la transferencia génica anterior y el consumo de FVIII exógeno en comparación con la transferencia génica anterior.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede. Se supervisarán la duración de los genomas de BAX 888 en sangre, saliva, orina, heces y semen en los sujetos del estudio.

5. Duración del seguimiento

La duración de los genomas de BAX 888 en sangre, saliva, orina, heces y semen se supervisarán hasta que el genoma vírico sea indetectable en dos ocasiones consecutivas. En cada ocasión, se recogerán muestras nuevas y se analizarán para comprobar la presencia del genoma vírico

6. Frecuencia del seguimiento

La duración de los genomas del vector en sangre, saliva, orina, heces y semen se comprobará por primera vez en la visita de selección 2 para conseguir el valor inicial. Tras recibir BAX 888, las muestras se recogerán en las siguientes visitas hasta que se produzcan 2 resultados negativos en las pruebas: Día 1, luego cada semana en las visitas clínicas entre las semanas 1 y 15 y, posteriormente, en los meses 4, 5, 6, 9 y 12.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

N/P. La administración tiene lugar en un hospital y se realiza por vía intravenosa a los pacientes. Se aplican las medidas de higiene habituales del hospital.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

2(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El producto líquido sin usar que quede en los viales del producto, la jeringuilla utilizada y los desechos del equipo de infusión

2(b) Tratamiento de residuos

Los desechos se tratarán en el hospital según los requisitos de los desechos del hospital local para el material infeccioso.

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

Para proteger la salud de las personas y el medio ambiente (entre otros) se establecerán las siguientes estrategias de gestión de riesgos además de las prácticas estándar en materia de bioseguridad (como la conservación segura o la formación del personal):

- La manipulación y aplicación de BAX 888 se limita a profesionales sanitarios formados (farmacéuticos, médicos, personal de enfermería que puedan evitar y remediar incidentes o accidentes de forma adecuada para minimizar la probabilidad de que se produzca una exposición incidental o una autoinoculación.
- La restricción del uso de BAX 888 a personal formado en centros hospitalarios cualificados también minimiza la liberación accidental del producto al medio ambiente.
- A los pacientes se les dan instrucciones para que apliquen medidas higiénicas básicas como el lavado frecuente de manos durante el tiempo de administración para minimizar la liberación de BAX 888

en el medio ambiente y la exposición de los cuidadores, familiares y amigos. Además, a los pacientes también se les indica que utilicen métodos anticonceptivos físicos (puesto que se espera que BAX 888 esté presente en el líquido seminal) y que eviten besar y utilizar los mismos vasos que otras personas (puesto que se espera que BAX 888 esté presente en saliva).

- Se debe informar a Baxalta y a Quintiles en caso de que se produzca alguna exposición accidental en humanos puesto que los datos de la persona expuesta se deben introducir en la base de datos de exposición accidental.

A continuación se facilitan instrucciones sobre cómo tratar los derrames, fugas o exposiciones accidentales:

- **Inhalación:** Trasládese a un espacio abierto. Llame a un médico si se desarrollan síntomas o si persisten.
- **Contacto con la piel:** Lávese con jabón y agua. Busque atención médica si se desarrolla irritación y persiste.
- **Contacto con los ojos:** Enjuáguese con agua. Busque atención médica si se desarrolla irritación y persiste.
- **Ingestión:** Enjuáguese la boca. Si se producen síntomas, busque atención médica.

En caso de un derrame se seguirán las siguientes instrucciones:

Para personal ajeno a urgencias: El personal innecesario debe marcharse. No toque los envases dañados o el material derramado a menos que lleve puesta ropa protectora adecuada. Si se produce un derrame considerable que no se puede contener, es necesario avisar a las autoridades locales.

Para el personal de urgencias: El personal innecesario debe mantenerse alejado. Póngase equipo y ropa de protección adecuados durante la limpieza.

En la Sección J.2 encontrará instrucciones más detalladas sobre la limpieza de los derrames.

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

Derrame: Contenga el derrame y descontamine la zona utilizando un desinfectante viricida completo como Klercide esporicida con cloro activo (Shield Medicare) o lejía de cloro (10 % c.l.) o hidróxido de sodio 0,1 M durante 10 minutos. Limpie la superficie minuciosamente para eliminar la contaminación residual. Tras recuperar el producto, enjuague la zona con agua.

Eliminación de residuos: Elimine los restos víricos en el autoclave a 121 °C durante al menos 20 minutos. Elimine los cultivos líquidos infectados descontaminándolos con lejía de cloro (10 % c.l.) o con 0,1 M de hidróxido de sodio durante 10 minutos y luego tírelos por el fregadero.

Elimine los tejidos infectados mediante 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

N/P. No se prevé la exposición en plantas, animales, suelos, etc. puesto que el OGM solo es utiliza en el hospital con sujetos del estudio humanos.

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

En el estudio se supervisa a los sujetos del estudio.
Para proteger la salud humana y el medio ambiente consulte la respuesta a J.1 y J.2 más arriba.