

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/20/24
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	12/NOV/2020
d) Título del proyecto:	Estudio abierto de Fase 3 para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de la transferencia del gen FIX con fidanacogen elaparvovec (PF06838435) en participantes pediátricos de sexo masculino de <18 años de edad con hemofilia B de moderadamente severa a severa (FIX:C \leq 2 %) (BeneGene 3)
Período propuesto para la liberación: marzo de 2021 hasta marzo de 2027	

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Pfizer, Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, EE.UU.
-------------------------------------	---

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>

- otro animal especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie) Dependoparvovirus

AAVSpark100: vector viral adenoasociado biodiseñado derivado de un serotipo de AAV natural (Rh74)

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

El AAV es un virus de ADN monocatenario con una gran estabilidad genética, tal y como pone de manifiesto el elevado grado de conservación de la secuencia de los genes *rep* y *cap* de distintos serotipos y genovares del AAV. Las homologías de la secuencia suelen ser mayores del 90 % y mayores del 80 % para los genes *rep* y *cap*, respectivamente. Además, el AAV utiliza las ADN-polimerasas del huésped para la replicación vírica, que se caracterizan por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores que da lugar a una tasa de error muy baja de replicación del ADN, en comparación, por ejemplo, con las ARN-polimerasas utilizadas por los virus de ácido ribonucleico (ARN). En apoyo de la estabilidad genética está la observación de que los episomas de ADN proviral del AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente las secuencias *rep* y *cap* canónicas esperadas del AAV2.

Se cree que se ha producido recombinación homóloga entre los serotipos AAV2 y AAV3 a tenor de un análisis filogénico del virus híbrido AAV2/3, algo que no se ha observado con otros serotipos, lo que respalda que únicamente en la circunstancia presumiblemente rara de que una célula sea infectada de manera simultánea por dos serotipos diferentes de AAV y un virus colaborador (infección triple) se darían las condiciones adecuadas para que se produjera tal recombinación.

Se espera que PF-06838435 sea muy estable desde el punto de vista genético. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma del vector dependen de la ADN polimerasa del huésped, que no es propensa a los errores. El genoma del vector PF-06838435 se analizará mediante un mapa de restricción en cada lote.

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: DE; FR; IT

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: FR, GR, SE, DE (y UK cuando aún formaba parte de la UE). - Número de la notificación: No disponible en este momento 	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>Estado miembro de la notificación: EE.UU., Australia, Canadá, Israel, Brasil, Taiwán y Turquía.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número de la notificación: EE.UU., NIH OBA Protocol 1410-1355; AUS: RPAH IBC 16-009; CAN: NSN 20125; ISR: 201910662; BRA: CTNBio Process 01250.053041/2019-38; TWN: 1086027000; TUR: 19-PFI-01. 	

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

<p>PF-06838435 es un vector recombinante no replicante derivado de virus adenoasociado diseñado con una cápside obtenida de un serotipo AAV natural que contiene un gen que codifica el FIX humano, que puede ser eficaz para el tratamiento de pacientes con hemofilia B.</p> <p>No cabe esperar que la liberación de PF-06838435, tal como se describe en esta solicitud, tenga un impacto ambiental adverso, incluida la población de pacientes humanos, por las siguientes razones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Ausencia de patogenicidad del virus parental (y del OMG):</u> A pesar de una seroprevalencia estimada de ~80% de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV. Las modificaciones que han dado lugar a la generación del OMG no han aumentado la patogenicidad (véase el punto 6. más adelante). 2. <u>OMG sin capacidad de replicación:</u> PF-06838435 es un vector de AAV recombinante no infeccioso que carece de todos los genes víricos del AAV y no puede replicarse sin funciones auxiliares específicas del AAV y sin la actividad de un virus colaborador. La replicación de PF-06838435 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple. Si se produjera replicación, los únicos productos esperados serían el AAV PF-06838435 y el AAV natural, ambos virus
--

intrínsecamente no patógenos.

3. Riesgo mínimo de transmisión por diseminación del vector: Se ha demostrado que PF-06838435 se excreta en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), saliva, orina, semen y suero, según lo evaluado mediante reacción en cadena de la polimerasa en 15 sujetos del estudio de fase 1/2a. La diseminación del vector se evaluó mediante análisis cuantitativo por PCR en tiempo real de CMSP, saliva, orina, semen y suero. No se detectó vector de AAV en ninguno de los 15 sujetos después de la semana 32 en ninguna de las matrices muestreadas. Todos los sujetos sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos aprobados durante al menos el tiempo necesario para obtener 2 muestras de eyaculado consecutivas con resultado negativo para diseminación del vector. No obstante, dado que PF-06838435 carece de capacidad de replicación, las partículas víricas diseminadas no pueden multiplicarse y, por consiguiente, su dispersión se encuentra limitada de manera inherente. Además, los posibles riesgos de la exposición a PF-06838435 para los seres humanos se basan en la administración sistémica de PFPF-06838435. Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de personas distintas de los sujetos que reciban PF-06838435 como parte del estudio no sería una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni problemas de seguridad para los seres humanos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a PF-06838435 afecte a organismos que no sean objeto de la investigación, ya sea de manera directa o indirecta. Así pues, el riesgo para los seres humanos y el medio ambiente asociado a la diseminación del vector PF-06838435 es bajo o insignificante.
4. Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: Los datos de ratones, perros, PNH y seres humanos indican que la integración de los vectores de AAV en el genoma del huésped es un acontecimiento raro; la mayor parte del vector se asienta en episomas concatémicos. A diferencia de los vectores retrovíricos, que codifican proteínas víricas para crear roturas bicatenarias, cuando el AAV se integra lo hace en roturas cromosómicas preexistentes. Los resultados de la integración son deleciones en las RTI del AAV y duplicaciones de las secuencias del huésped. En ningún ensayo clínico de AAV hasta la fecha se han descrito casos de mutagénesis por inserción.
5. Expresión del transgén específica del hígado: La nueva cápside del AAV-Spark100 utilizada en PF-06838435 se obtuvo a partir de un serotipo de AAV natural, que muestra un perfil hepatótrofo marcado en ratones y primates no humanos, similar al AAV8. El patrón de biodistribución de esta nueva cápside, tras la administración a través de una vena periférica, es similar al observado con AAV8: la mayoría de los genomas del vector se acumulan en el hígado, seguido del bazo y los ganglios linfáticos inguinales. La expresión del transgén PF-06838435 es estimulada por un potenciador y promotor hepático específico. La transducción de células no diana no debe dar lugar a la expresión del transgén.

6. Riesgo mínimo asociado al transgén: No se espera que la exposición a PF-06838435 tenga efectos perjudiciales para la salud de los seres humanos, otras especies o el medio ambiente. Si una persona se expusiera accidentalmente podría producir más FIX, pero no cabe esperar que esto cause daños porque el FIX no es tóxico y circula como un zimógeno inactivo hasta que se activa durante la coagulación. La variante FIX-PADUA tiene una actividad de 5 a 10 veces mayor que el FIX natural, pero a una concentración de actividad similar no fue más inmunógena ni inherentemente más trombógena que este último. En el OMG no se han insertado genes de toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que pudieran ser potencialmente perjudiciales.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Piccovirales, virus de ADN monocatenario
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: Serotipo AAV-Spark100 (derivado del serotipo AAV natural Rh74)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/P
vii) Nombre vulgar: N/P

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 simbiosis con animales (huéspedes primates)	

Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: **No procede**

5. a) Técnicas de detección

El AAV puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc) con cebadores específicos del genoma viral.

5. b) Técnicas de identificación

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

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

Información complementaria: El AAV natural no es patógeno y no se ha clasificado conforme a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es del 80 % (European Parliament and of the Council 2000). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. **No procede**

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El AAV carece de capacidad de replicación, por lo que el tiempo de

generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El AAV carece de capacidad de replicación, por lo que el tiempo de generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> N/P Asexual <input type="checkbox"/> N/P
d) Factores que afectan a la reproducción: La presencia de un virus auxiliar, como adenovirus o virus del herpes simple, favorece la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de viriones. En ausencia de un virus colaborador, el AAV natural carece de capacidad de replicación.	

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense)	El AAV no forma estructuras de supervivencia.
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Los miembros de la familia de los parvovirus, como el AAV, son virus estables que pueden persistir en el ambiente durante períodos prolongados (del orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a un intervalo amplio de pH (pH 3-9) y soportan temperaturas elevadas (55 °C durante una hora). El AAV no forma estructuras de supervivencia. Sin embargo, al igual que todos los virus, no puede replicarse fuera de una célula huésped. El tratamiento con sustancias como hipoclorito de sodio al 10 % destruirá las partículas víricas en 20 minutos.	

10. a) Vías de diseminación

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

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del virus solo es posible en células huésped que hayan sido coinfectadas por un virus colaborador (por ejemplo, adenovirus o virus del herpes simple).

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

No procede.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| i) Inserción de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ii) Eliminación de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| iii) Sustitución de una base | <input type="checkbox"/> |
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) Otro (especifíquese) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado previsto de la modificación genética era generar un vector AAV recombinante exento de genes virales y que contuviera la variante Padua del gen del factor IX humano (hFIX), para el posible tratamiento de pacientes con hemofilia B.

PF-06838435 contiene un gen que codifica la variante Padua hFIX de la proteína factor IX humano, que tiene una actividad específica mayor que la del FIX natural. La expresión depende de un potenciador y promotor hepático específico. Los estudios de biodistribución para evaluar la distribución tisular de PF-06838435 demostraron una transferencia predominante del gen al tejido hepático.

Se espera que la administración de PF-06838435 dé lugar a la expresión del transgén hFIX y eleve las concentraciones de FIX endógeno circulante en el hígado de los sujetos del estudio.

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

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

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

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

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" 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: Plásmido que contiene el genoma del vector (phFIX39v2)	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Bacterias, células de mamífero	
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: Kanamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El genoma del vector consta de un promotor y potenciador hepático específico modificado, un gen que codifica el FIX humano y una señal de poliadenilación flanqueada por repeticiones terminales invertidas (RTI) del AAV. En el OMG final solo está presente el genoma del vector. Además, el vector plasmídico contiene un origen de replicación bacteriano y el gen que confiere resistencia a la kanamicina para posibilitar la propagación del plásmido en <i>E. coli</i>. Estos dos elementos no se transfieren al OMG final.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>

iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	
Tansfección de células de mamífero con plásmido del genoma del vector, un plásmido de empaquetamiento y un plásmido colaborador, lo que da lugar a la producción de partículas del vector recombinante.	

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)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El casete de expresión consta de un promotor y potenciador hepático específico modificado, un gen que codifica el FIX humano y una señal de poliadenilación, flanqueada por RTI del AAV.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: <ul style="list-style-type: none">• Promotor y potenciador hepático específico: <i>Homo sapiens</i>• Gen que codifica el casete de expresión del factor IX: <i>Homo sapiens</i>• Señal de poliadenilación: <i>Bos Taurus</i>• RTI: AAV2

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

- Promotor y potenciador hepático específico: incorporado con la intención de estimular la expresión del gen específica del hígado.
- Variante Padua del gen del factor IX humano (hFIX): la transferencia génica podría ser eficaz para el tratamiento de pacientes con hemofilia B, dado que la enfermedad está causada por mutaciones en este gen que afectan a la expresión o actividad del hFIX.
- Señal de poliadenilación: terminar la transcripción del gen del FIX.
- RTI de AAV: secuencias de repetición terminal invertida (RTI) necesarias para la síntesis de la segunda cadena del ADN necesaria para la expresión génica.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): [en el genoma vírico de ADN monocatenario](#)

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

Sí No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí	<input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
		No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí	<input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		No se sabe <input type="checkbox"/>

Especifíquese:

El genoma vírico PF-06838435 ha sido modificado de forma importante con respecto al virus parental para que carezca de capacidad de replicación. Los genes *rep* y *cap* del AAV se han sustituido por un casete de expresión eucariótico y únicamente se han mantenido las secuencias RTI virales, que son secuencias de ADN no codificadoras (< 300 pb). Por tanto, PF-06838435 no contiene genes víricos codificantes naturales.

El AAV natural requiere la presencia de un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple, para replicarse. La replicación de PF-06838435 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Como la replicación de PF-06838435 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por dos virus distintos (AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple), la probabilidad de diseminación es menor que la del AAV natural.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

No se conocen efectos patógenos del AAV natural en seres humanos. No se espera que la introducción del casete de expresión, que codifica la variante Padua del hFIX39, cause la aparición de patogenicidad. Por tanto, ni el AAV natural ni PF-06838435 son patógenos ni se espera que lo sean. Cabe esperar que la eliminación de genes virales al fabricar el vector reduzca aún más el riesgo de patogenicidad.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus ADN monocatenario que muestra un alto grado de estabilidad genética; basándose en ello, también se espera que PF-06838435 sea genéticamente estable. Se ha confirmado la integridad del genoma del vector.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?	<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

El AAV no es patógeno y no se ha clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es de aproximadamente el 80%. En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 de riesgo según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

Una gran cantidad de datos generados en los últimos 20 años en más de 2000 pacientes (clinicaltrials.gov, 2019) indica que los riesgos de seguridad asociados a la transferencia génica del AAV son insignificantes. Se han observado respuestas inmunitarias al AAV, pero no al hFIX, que pueden reducirse o eliminarse mediante (a) reclutamiento de sujetos con niveles bajos de AcN anti-AAV y (b) administración de inmunosupresores en caso de que se produzca una respuesta de linfocitos T al AAV.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección en el medio ambiente

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:
 PF-06838435 puede detectarse mediante PCRc.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:
 PF-06838435 puede detectarse mediante PCRc

F. Información sobre la liberación

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

Estudio de fase III de terapia génica con PF-06838435 en sujetos pediátricos con hemofilia B.

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

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

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>Hospital Universitario La Paz Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid, España</p> <p>Hospital Universitario Virgen del Rocío Av. Manuel Siurot, sn 41013 Sevilla, España</p> <p>Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona Passeig Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, España</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque PF-06838435 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p> <p>No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque PF-06838435 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No procede. PF-06838435 se administrará en una infusión IV única en un entorno hospitalario. Por tanto, no cabe prever que entre en contacto con biotipos reconocidos ni zonas protegidas.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>La administración de PF-06838435 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

La dosis se basará en el peso corporal del paciente. En la cohorte 1 (≥ 12 a < 18 años de edad), el nivel de dosis que se investigará en este estudio es de 5,0E11 genomas del vector (gv)/kg de peso corporal en la cohorte 1. La posología de las demás cohortes se basará en los datos que vayan surgiendo. Están previstos aproximadamente 35 pacientes en total y de 2 a 4 pacientes en España. No se prevén modificaciones de la evaluación global hasta la dosis de PF-06838435 de 2E12 gv/kg, que es la dosis máxima prevista en cualquier cohorte en este momento.

b. Duración de la operación:

La duración del estudio se define para cada sujeto como de 5 años a partir de la fecha en que otorgue el consentimiento informado por escrito firmado. La duración del estudio después de la infusión para cada paciente será de 260 semanas (es decir, 5 años). Se incluirá a un mínimo de 35 participantes en 3 cohortes de edad específicas.

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

PF-06838435 se enviará a los centros del estudio siguiendo las recomendaciones habituales para el transporte de materiales biológicos peligrosos. PF-06838435 será conservado, preparado y administrado por profesionales médicos cualificados, en un entorno hospitalario y únicamente a pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el estudio clínico C0371006. Los consumibles utilizados en la preparación y administración del OMG se eliminarán como residuos biopeligrosos de acuerdo con los procedimientos de los centros hospitalarios. Debe limitarse al mínimo el uso de agujas.

PF-06838435 es un producto en investigación (PEI) liberado por una persona cualificada (PC) en un estado miembro de la Unión Europea, para uso en ensayos clínicos, tras haber cumplido las especificaciones definidas en cuanto a calidad y seguridad del producto para administración a seres humanos de acuerdo con el protocolo del estudio clínico. Además, se utiliza y está aprobado de conformidad con el protocolo del estudio clínico por las autoridades sanitarias y comités de ética del país en el que vaya a realizarse el estudio. Por este motivo, la cadena de suministro del PEI y su gestión en el centro están reguladas en el contexto de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes locales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y devolución del PEI. Asimismo, el Promotor facilitará instrucciones con los requisitos de bioseguridad acordes con el riesgo del OMG. En el manual de farmacia y el material de formación facilitado a los centros se proporcionan instrucciones sobre el uso, conservación y destrucción del PEI al personal de farmacia y clínico. Se incluyen también instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta el recuento final y su destrucción. Además, se describen los procesos necesarios para gestionar y documentar posibles problemas, como desviaciones de la temperatura durante el transporte o la conservación, y para la notificación de reclamaciones técnicas por el producto. Los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente del OMG y los riesgos para el personal, en caso de que se produzca una

alteración de la integridad del envase y/o la conservación o un vertido accidental en el centro o durante el transporte o conservación, se consideran insignificantes. El OMG será manipulado exclusivamente por el personal cualificado designado y, en caso de que se produzca un vertido, el producto no es patógeno y carece de capacidad de replicación, lo que limita la dispersión y los riesgos para el medio ambiente o el personal.

Los vectores de AAV recombinantes carecen de capacidad de replicación y no cabe esperar que supongan un riesgo de transmisión. Se espera que los participantes sexualmente activos cumplan el criterio de inclusión n.º 8 (anticonceptivo de barrera) al menos hasta que el semen sea negativo para la diseminación del vector en dos muestras consecutivas (en los participantes que proporcionen muestras de semen para su análisis) O hasta que dos muestras de sangre completa consecutivas sean negativas para la diseminación del vector (en los participantes que no proporcionen muestras de semen para su análisis).

Además, en este estudio se evaluará la diseminación del vector vírico. De este modo se podrá conocer el momento en que cese la diseminación del vector en sangre, saliva y orina (y semen en los participantes que proporcionen muestras de forma voluntaria). Dado que PF-06838435 carece de capacidad de replicación, las partículas víricas diseminadas no pueden multiplicarse; por consiguiente, la dispersión del OMG se encuentra limitada de manera inherente.

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

No procede. La administración de PF-06838435 se realizará exclusivamente en un entorno clínico controlado.

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

PF-06838435 ha sido bien tolerado y no han surgido problemas de seguridad importantes. PF-06838435 ha demostrado una eficacia mantenida en cuanto a actividad del FIX con reducciones asociadas de los episodios hemorrágicos y del uso de FIX y de infusiones de reposición en comparación con antes de la infusión del vector. No se identificó aparición de inhibidores del FIX ni trombosis ni indicios de repercusión ambiental. El nivel de diseminación en los líquidos excretados es bajo y, en general, fue máximo en el primer punto temporal de muestreo. En general, el vector tardó más en desaparecer de las CMSP (George y cols., 2017).

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): <i>Primates</i>
ii) Familia (plantas): <i>N/P</i>
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecies: <i>N/P</i>
vi) Cepa: <i>N/P</i>
vii) Cultivar/Línea de reproducción: <i>N/P</i>
viii) Patovar: <i>N/P</i>
ix) Nombre vulgar: <i>Ser humano</i>

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

PF-06838435 contiene un gen que codifica una proteína factor IX humano con una actividad específica mayor que la del FIX natural. La expresión está inducida por un potenciador y promotor hepático específico encapsulado en una cápside modificada derivada de un serotipo de AAV natural con un fuerte tropismo por el hígado y se transduce al hígado de manera muy eficiente con la administración por vía intravenosa.

Se espera que la administración de PF-06838435 dé lugar a la expresión del transgén FIX y eleve las concentraciones de FIX endógeno circulante (variante Padua) en los sujetos del estudio vivos.

La transferencia génica de la variante Padua del gen FIX podría ser eficaz para el tratamiento de pacientes con hemofilia B, dado que la enfermedad está causada por mutaciones en este gen que afectan a la expresión o actividad del FIX.

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

No se expondrá a personas distintas de los sujetos tratados con el medicamento a concentraciones de PF-06838435 que puedan representar un posible riesgo. Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de organismos distintos de los sujetos que reciban PF-06838435 como parte del estudio no constituiría una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni posibles riesgos de seguridad para los seres humanos. Dado que PF-06838435 también carece de capacidad de replicación, cabe esperar una eliminación rápida del vector de

cualquier organismo que no sea objeto de la investigación sin causar ningún efecto perjudicial. Además, la expresión del transgén se ha diseñado para que tenga lugar exclusivamente en los hepatocitos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a PF-06838435 afecte a organismos que no sean objeto de la investigación, ya sea de manera directa o indirecta.

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

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: Dado que PF-06838435 es incapaz de replicarse, no puede producirse selección posterior a la liberación.		

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

Dado que PF-06838435 es incapaz de replicarse, no cabe esperar que se disemine al ambiente en un grado significativo ni que se establezca en ningún ecosistema.

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

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Se espera que el genoma del vector de PF-06838435 se transferirá a los hepatocitos en el hígado de los pacientes. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas del vector PF-06838435 presentes en el interior de las células de los sujetos sean episómicos, en lugar de quedar integrados en el ADN de las células huésped. Dado que PF-06838435 carece de capacidad de replicación, y únicamente cabe prever que se disemine a los líquidos corporales de los sujetos
--

del estudio en un grado limitado, se considera improbable la transmisión y transferencia génica a organismos distintos de los sujetos del estudio.

b) De otros organismos al OMG:

La probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que podrían dar lugar a variantes del OMG es muy reducida al ser las RTI las únicas secuencias virales que quedan en el vector, lo que representa solo el 6% de la secuencia final del vector. No cabe esperar que el ADN de ningún organismo pueda transferirse a los episomas virales e incorporarse al genoma de PF-06838435.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Aunque la recombinación entre PF-06838435 y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga el transgén y los genes *rep* y *cap* de AAV sigue siendo una posibilidad teórica, una molécula de este tipo, aunque se generara en una célula, no podría replicarse a menos que hubiera también presencia de un adenovirus o virus herpes colaborador. Por otro lado, este genoma híbrido sería demasiado grande para empaquetar el ADN híbrido en una partícula de AAV. Se sabe que el AAV posee un límite de acondicionamiento de unas 5 kb (Wu, Yang, and Colosi 2010) y es previsible que una molécula híbrida que contuviera los genes *rep-cap* más el casete de expresión de hFIX superaría este límite. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica del AAV natural a PF-06838435 se consideran insignificantes.

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

No se han realizado estudios de este tipo con PF-06838435.

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

No se conoce ni cabe prever que PF-06838435 pueda influir en procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se vigilará estrechamente la diseminación del vector. Otros métodos para vigilar los efectos de PF-06838435 consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de PF-06838435 en líquidos corporales tras la administración de PF-06838435 se determinará mediante PCRc.

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

La transferencia del genoma del vector a los sujetos del estudio se detectará evaluando la actividad del factor de coagulación IX, para lo cual se utilizarán parámetros clínicos adecuados.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

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

5. Duración del seguimiento

La diseminación del vector se evaluará hasta que sea negativa o esté por debajo del límite de cuantificación en al menos tres ocasiones consecutivas. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y la eficacia durante todo el estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

La diseminación del vector se evaluará antes de la infusión de PF-06838435 y en todas las visitas posteriores hasta que sea negativa o esté por debajo del límite de cuantificación en al menos tres ocasiones consecutivas. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y la eficacia durante todo el estudio.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies contaminadas con PF-06838435 se desinfectarán con un desinfectante adecuado, como hipoclorito de sodio al 10%, Wescodyne o desinfectante a base de detergente. El tiempo mínimo de contacto requerido con PF-06838435 es de 20 minutos para el hipoclorito de sodio al 10 % o según se indique en la ficha técnica de una solución desinfectante alternativa equivalente. Este proceso deberá comentarse con el responsable de seguridad y salud ambiental y/o el comité de bioseguridad locales antes de recibir cualquier producto PF-06838435 en el centro para contar con un plan y suministros adecuados.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales sin usar deben conservarse en las condiciones de conservación exigidas (-90 °C a -60 °C); los viales usados o parcialmente usados deben desecharse en el centro conforme a los requisitos para los residuos de riesgo biológico. Los consumibles utilizados en la preparación y administración del OMG

que puedan haber estado en contacto con PF-06838435 se descontaminarán antes de su eliminación como residuos de riesgo biológico. Los residuos líquidos se descontaminarán usando un desinfectante químico adecuado o mediante autoclave. Los desinfectantes que son eficaces contra el AAV son el hipoclorito de sodio al 10%, Wescodyne o desinfectante a base de detergente.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Viales de copolímero de olefina cíclica (COC) que contienen PF-06838435. El número de viales de PF-06838435 necesarios por paciente dependerá de la cohorte de dosis y del peso corporal del paciente.
- Materiales utilizados en la preparación y administración del fármaco del estudio, por ejemplo, bolsa de solución salina, sistema de administración IV, jeringas y agujas.
- Equipo de protección personal, por ejemplo, guantes.

3. b) Tratamiento de residuos

Véase el tratamiento posterior a la liberación I.2.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

Los procedimientos relacionados con el uso de todos los lotes de PF-06838435 se describen en la Ficha de datos de seguridad del material (MSDS) específica del compuesto. Además, para la gestión y eliminación de PF-06838435 también se facilitará al personal del centro el manual del PEI, que deberá seguir todo el personal responsable del transporte, la preparación, la administración y la eliminación del medicamento PF-06838435 o de los equipos/consumibles que hayan entrado en contacto con el producto designado para uso en el estudio clínico, los cuales deben eliminarse como residuos de riesgo biológico.

Tabla1 En la se resumen los procedimientos que utilizará el personal para tratar las incidencias relacionadas con PF-06838435.

Tabla1: Gestión de los incidentes relacionados con el producto PF-06838435

Incidente	Procedimiento
Vertido accidental	En caso de que se libere accidentalmente el contenido de los viales de PF-06838435 o el producto para infusión diluido y entre en contacto con materiales de transporte o superficies de la farmacia o el hospital, el vertido debe descontaminarse con un desinfectante adecuado, como hipoclorito de sodio al 10 %, Wescodyne o un desinfectante a base de detergente, y retirarse. El tiempo mínimo de contacto requerido con PF-06838435 es de 20 minutos para el hipoclorito de sodio al 10 % o según se indique en la ficha técnica de una solución desinfectante alternativa equivalente.
Lesión por objeto punzante	Debe limitarse al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, se notificará al investigador principal (IP). El IP tendrá que informar al CRA.
Contacto con piel y ropa	Retirar la ropa contaminada. Lavar la zona con agua abundante. Utilizar jabón. Solicitar atención médica.

Contacto con los ojos	Lavar con agua con los párpados abiertos durante al menos 15 minutos. Solicitar atención médica inmediatamente.
-----------------------	---

PF-06838435 se conserva en viales de copolímero de olefina cíclica (COC). Se advertirá al personal de que tenga precaución al manipular los viales y de que reduzca al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos de cada centro, así como los indicados en la tabla 1.

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

Toda superficie expuesta al OMG se desinfectará con un desinfectante adecuado. Los desinfectantes que son eficaces contra el AAV son el hipoclorito de sodio al 10%, Wescodyne o desinfectante a base de detergente. Pueden utilizarse desinfectantes equivalentes disponibles en el centro de investigación si se ha demostrado su eficacia contra el AAV.

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

La administración de PF-06838435 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo. Además, PF-06838435 no es capaz de infectar a plantas ni microbios.

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

El material que haya estado en contacto con el OMG debe eliminarse como residuo de riesgo biológico. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre el tratamiento de los incidentes relacionados con PF-06838435 en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal adjuntas. Se vigilará estrechamente a todos los pacientes para detectar las reacciones adversas que puedan producirse durante este estudio. Un comité de vigilancia de los datos (CVD) independiente se encargará de controlar los datos de seguridad de este estudio.

Referencias:

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

Wu, Z., H. Yang, and P. Colosi. 2010. 'Effect of genome size on AAV vector packaging', *Mol Ther*, 18: 80-6.

George, L. A., S. K. Sullivan, A. Giermasz, J. E. J. Rasko, B. J. Samelson-Jones, J. Ducore, A. Cuker, L. M. Sullivan, S. Majumdar, J. Teitel, C. E. McGuinn, M. V. Ragni, A. Y. Luk, D. Hui, J. F. Wright, Y. Chen, Y. Liu, K. Wachtel, A. Winters, S. Tiefenbacher, V. R. Arruda, J. C. M. van der Loo, O. Zeleniaia, D. Takefman, M. E. Carr, L. B. Couto, X. M. Anguela, and K. A. High. 2017. 'Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant', *N Engl J Med*, 377: 2215-27.