

**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/21/17                                                                                                                                                                     |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 10 Junio 2021                                                                                                                                               |
| d) Título del proyecto: Protocolo FLT201-01: Estudio abierto de fase I/II para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de FLT201 en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo 1 (GALILEO-1) |
| e) Período propuesto para la liberación: De septiembre de 2021 a julio de 2023                                                                                                                               |

**2. Notificador**

|                                     |                                                                                                                            |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre de la institución o empresa: | Freeline Therapeutics Limited<br>Stevenage Bioscience Catalyst<br>Gunnels Wood Road<br>Stevenage<br>SG1 2FX<br>Reino Unido |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**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
- mamíferos
- insectos
- peces
- otro animal  especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Parvoviridae, Dependovirus, Virus adenoasociado

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

FLT201 es el organismo modificado genéticamente.

En general, los virus ADN tienen mayor estabilidad genética que los virus ARN. En primer lugar, el ADN es más estable termodinámicamente que el ARN; en segundo lugar, la replicación del ADN es un proceso mucho menos propenso a los errores que la replicación del ARN; y, en tercer lugar, existen más mecanismos en la célula huésped para reparar errores en el ADN que en el ARN.

FLT201 se genera mediante transfección transitoria de células HEK293T utilizando plásmidos secuenciados y totalmente caracterizados. 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, caracterizada por una polimerización del ADN de alta fidelidad y actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores, lo que da lugar a una tasa muy baja de error en la replicación del ADN.

Los datos preclínicos indican que, en la mayoría de los casos, el ADN liberado por vectores de AAV recombinantes persiste predominantemente en forma de elementos extracromosómicos (episomas) en lugar de integrarse en el genoma de las células huésped. (Miao et al., 1998; Miao et al., 2000). La integración, cuando se produce, es aleatoria y relativamente rara (Nowrouzi et al., 2012; Kaepfel et al., 2013; Gil-Farina et al., 2016), sin que ocurran acontecimientos en genes asociados a la oncogénesis o cerca de ellos. Se cree que el riesgo potencial de incorporación del genoma viral al ADN cromosómico del paciente se reduce aún más, ya que FLT201 carece de los genes *rep* necesarios para la integración específica del sitio en el genoma de las células huésped. Por tanto, el riesgo de mutagénesis por inserción se considera bajo o insignificante. Hasta la fecha, no se han notificado casos de mutagénesis por inserción en ningún ensayo clínico con AAV.

FLT201 no puede replicarse de forma independiente, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, como un adenovirus, ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para la replicación y el empaquetamiento, 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 <input checked="" type="checkbox"/>                    | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo, indique el código del país:<br>DE, IT |                             |

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

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

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

FLT201, el producto del estudio, es un virus adenoasociado monocatenario recombinante que se ha diseñado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. El casete del transgén del producto FLT201 contiene un promotor específico del hígado (PEH) mínimo y un transgén con optimización codónica (GBA1 variante 85) con una secuencia de señales de poliadenilación (PolyA) flanqueada por las repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV2. El casete se empaqueta en una innovadora cápside diseñada para actuar preferentemente en los hepatocitos humanos. El transgén con optimización codónica (GBA1 variante 85) expresa una variante modificada genéticamente de proteína (85) de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa (GCasa).

Todos los AAV requieren un virus auxiliar, como un adenovirus o el virus del herpes simple, para replicarse. Sin embargo, los AAV recombinantes, como FLT201, no contienen los genes *rep* y *cap* del AAV parental, que son necesarios para que el virus se replique, por lo que FLT201 no puede provocar una infección replicativa. FLT201 solo transducirá células del paciente que reciba el producto del estudio y, tras la interiorización en los hepatocitos, el casete transgénico permitirá expresar la GCasa en los hepatocitos.

Debido al número extremadamente bajo de partículas de FLT201 que se podrían liberar al medio ambiente durante el estudio, ya sea por accidente o por excreción, es improbable la transferencia horizontal de genes.

Aunque se produjera transferencia horizontal de genes, las secuencias de FLT201 no conferirían una ventaja selectiva a las bacterias: FLT201 no contiene promotores procariotas, genes de resistencia a los antibióticos ni otros tipos de genes de resistencia, ni genes que puedan potenciar o limitar su crecimiento. Por consiguiente, es improbable que el vector interfiera en el control de microorganismos patógenos o que afecte a la dinámica natural de las poblaciones microbianas o a los ciclos biogeoquímicos en un lugar dado del medio ambiente.

Cualquier FLT201 que se libere fuera del participante en el estudio tendrá una repercusión mínima en el medio ambiente, ya que FLT201 no puede causar una infección replicativa, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar.

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

### 1. Identificación del organismo receptor o parental

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

### 2. Nombre

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| i) Orden y taxón superior (animales): Parvoviridae |
| ii) Género: Dependovirus                           |
| iii) Especie: Dependoparvovirus adenoasociado A    |
| iv) Subespecie:                                    |

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| v) Cepa:                                         |
| vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): AAV2 |
| vii) Nombre vulgar: Virus adenoasociado          |

### 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):                                             |                          |
| X los huéspedes son seres humanos y primates no humanos              |                          |
| b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: |                          |

#### 5. a) Técnicas de detección

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc). La PCRc puede utilizarse para detectar secuencias del genoma del vector de forma cuantitativa utilizando cebadores específicos de secuencias naturales, como los genes <i>rep</i> y <i>cap</i>. Esta detección puede ser selectiva del serotipo, dependiendo de la elección de la secuencia de cebadores. La presencia de genomas virales no implica necesariamente que la partícula viral sea infecciosa.</p> <p>Método de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA). Los métodos basados en ELISA pueden detectar cápsidas intactas, partiendo de anticuerpos monoclonales frente a la cápsida de la partícula viral. Sin embargo, esta técnica depende de que un anticuerpo monoclonal reconozca los serotipos. Existen kits comerciales de ELISA, pero actualmente solo cubren algunos de los serotipos de AAV.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 5. b) Técnicas de identificación

|                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Puede utilizarse la PCR de una región diana del virus para identificar la especie con cebadores exclusivos del serotipo. Además, la secuenciación del producto de PCR confirmará la identidad.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 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 <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                         | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo, especifíquese:                                                                                                                                                             |                             |
| El AAV cumple la definición de agente biológico del grupo de riesgo 1 según la Directiva 2000/54/CE, es decir, «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 <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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. |                                        |                                     |

8. Información sobre reproducción

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:<br>No procede, ya que el vector carece de capacidad de replicación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                  |
| b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:<br>No procede, ya que el vector carece de capacidad de replicación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                  |
| c) Modo de reproducción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/> |
| d) Factores que afectan a la reproducción:<br>FLT201 carece de capacidad de replicación y no puede replicarse de forma independiente, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, como un adenovirus, ya que carece de los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación y el empaquetamiento, respectivamente.<br>La replicación de FLT201 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que se produjera una triple infección de la misma célula huésped por FLT201, un AAV natural (que proporciona las funciones <i>rep</i> y <i>cap</i> ) y un virus auxiliar, como un adenovirus o el virus del herpes simple. La probabilidad de una triple infección simultánea se considera muy baja. |                                                                  |

## 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 hospedadoras como concatémeros episómicos o integrarse 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 ambiente durante períodos prolongados.

## 10. a) Vías de diseminación

Los AAV pueden transmitirse por contacto directo o indirecto con líquidos corporales de una persona afectada.

## 10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación de vectores de AAV solo es posible en células que han sido coinfectadas por un virus auxiliar, por ejemplo, un adenovirus o el virus del herpes simple, y que expresan los genes *rep* y *cap* del AAV a partir de un virus AAV natural.

FLT201 es un virus sin capacidad de replicación, por lo que presenta una desventaja competitiva en comparación con las cepas de AAV naturales. No se espera que el transgén (GBA1 variante 85) confiera ninguna ventaja al OMG en cuanto a supervivencia y presión selectiva.

## 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 que se pretendía obtener mediante las modificaciones era la eliminación de los genes *rep* y *cap* derivados del genoma del AAV2 parental. Los únicos elementos virales que quedan son las repeticiones terminales invertidas (ITR) que son necesarias para la producción de FLT201. Entre las ITR, el casete de expresión consta de: un promotor específico del hígado que limita la expresión de GBA1 predominantemente a los hepatocitos, un transgén con optimización codónica (GBA1 variante 85) que expresa una variante modificada genéticamente de proteína (85) de la GCasa, un intrón SV40 situado antes de la secuencia codificante y una secuencia de poliadenilación (PolyA).

Este casete se empaqueta en una novedosa cápside, que se ha generado mediante intercambio de dominios de dos serotipos parentales de AAV y se ha modificado para potenciar la transducción mejorada de los hepatocitos humanos con respecto a otros serotipos, con el fin de producir FLT201.

Tras su administración a los pacientes y después de la captación de FLT201 mediada por receptores en los hepatocitos, bajo el control del promotor específico del hígado, el gen GBA1 se expresará en los hepatocitos del huésped, 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 causada por una actividad deficiente de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa (GCasa) y la acumulación resultante de su sustrato sin degradar, la glucosilceramida (GL1), y otros glucolípidos.

Por consiguiente, se espera que FLT201 ocasione una producción endógena continua de GCasa (variante 85) en los hepatocitos, lo que dará lugar a niveles estables de actividad plasmática y, por tanto, puede proporcionar una mayor captación de la enzima activa por los macrófagos y una mejor penetración en los tejidos diana de la enfermedad de Gaucher. Por tanto, FLT201 pretende reducir la cantidad de glucosilceramida (GL1) y otros glucolípidos en los tejidos y mejorar los síntomas del paciente.

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:<br>Se utilizan dos plásmidos para suministrar todos los componentes necesarios para producir FLT201. Se construyeron utilizando ADN sintético y técnicas convencionales de biología molecular para formar los constructos plasmídicos finales. |                                     |
| c) Gama de organismos huéspedes del vector:<br>Los plásmidos se han propagado en bacterias y se han seleccionado en función de la resistencia a los antibióticos.                                                                                                       |                                     |
| 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 (gen nptII)

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los componentes necesarios para fabricar FLT201 se suministrarán mediante plásmidos. Estos plásmidos contendrán el casete transgénico flanqueado por ITR, los genes *rep* del AAV-2 (para la replicación y el empaquetamiento del casete transgénico) y *cap* (necesario para producir la cápside), así como genes adenovirales auxiliares.

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?

- 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 del transgén, flanqueado por las repeticiones terminales invertidas (ITR) del AAV2 consta de:

- un promotor específico del hígado que limita la expresión de GBA1 predominantemente a los hepatocitos
- un transgén con optimización codónica (GBA1 variante 85) que expresa una variante de la GCasa modificada genéticamente de la proteína (85)
- un intrón SV40 situado antes de la secuencia codificante
- una secuencia de poliadenilación (PolyA)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>El ADN de <i>GBA1</i> es de origen humano, pero con una secuencia con optimización codónica para potenciar su expresión. El promotor específico del hígado se diseñó combinando elementos mínimos de dos promotores hepáticos humanos. La secuencia de poliadenilación es de mamífero; el fragmento de inserción también contiene ITR de AAV2, que son las únicas secuencias de ADN viral del vector.</p>                                                                                                                                                                       |
| <p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITR: para facilitar la replicación y el empaquetamiento del casete de expresión en la cápside</li> <li>• Promotor específico del hígado para potenciar y restringir la expresión de <i>GBA1</i> al hígado</li> <li>• Transgén (<i>GBA1</i> variante 85) que expresa una variante de la GCasa modificada genéticamente de la proteína (85)</li> <li>• Intrón SV40 para mejorar la eficiencia del vector</li> <li>• PolyA: para añadir la cola de poliadenilación al ARNm y mantener la estabilidad del ARNm.</li> </ul> |
| <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: El inserto está localizado entre las ITRs del vector.</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): |
| ii) Familia (plantas):                |
| iii) Género: Homo                     |
| iv) Especie: Sapiens                  |
| v) Subespecie:                        |
| vi) Cepa:                             |
| vii) Cultivar/línea de reproducción:  |
| viii) Patovar:                        |
| ix) Nombre vulgar: Ser humano         |

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

|                                             |                                        |                                     |
|---------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/>                 | No <input checked="" type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo, especifíquese           |                                        |                                     |
| a) ¿para cuál de los organismos siguientes? | humanos                                | <input type="checkbox"/>            |
|                                             | animales                               | <input type="checkbox"/>            |
|                                             | plantas                                | <input type="checkbox"/>            |
|                                             | otros                                  | <input type="checkbox"/>            |

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

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:

FLT201 se ha modificado respecto al AAV original eliminando todos los genes virales y sustituyéndolos por un casete de expresión. Las únicas secuencias virales que quedan son las ITR, que son secuencias no codificantes. FLT201 no puede replicarse de forma independiente, ni siquiera en presencia de un virus auxiliar, como un adenovirus, ya que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para la replicación y el empaquetamiento, respectivamente.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Debido a la eliminación de los genes virales, FLT201 no puede replicarse ni siquiera en presencia de un virus auxiliar. Por tanto, la diseminación es improbable.

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 el hombre. Ni los AAV naturales ni FLT201 tienen efectos patógenos conocidos. No cabe esperar que el casete de expresión produzca efectos patológicos.

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

FLT201 es un vector de AAV monocatenario y, como tal, demuestra un alto grado de estabilidad del ADN en la forma predominante de concatémeros episómicos.

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 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

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

FLT201 puede detectarse mediante PCR cuantitativa.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

FLT201 puede identificarse mediante PCR cuantitativa utilizando cebadores exclusivos del casete de expresión de FLT201.

### F. Información sobre la liberación

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

FLT201 se utilizará en un ensayo clínico, protocolo FLT201-01. Se trata de un estudio abierto de fase I/II, el primero en seres humanos, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los objetivos son investigar la seguridad/tolerabilidad y la eficacia de FLT201 e investigar la relación de la dosis de FLT201 con el aumento de la actividad residual de la glucocerebrosidasa (GCasa) y su potencial para mejorar el fenotipo clínico mediante la reducción y prevención de la acumulación celular de sustrato de la GCasa.

#### 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 existe de forma natural. El OMG sin capacidad de replicación 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):

Hospital U Vall D'Hebrón  
Hospital U Ramon y Cajal  
Hospital U de Bellvitge  
Hospital U 12 de Octubre  
Hospital QuironSalud de Zaragoza

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No procede.<br/>No es posible definir una extensión específica de la liberación porque FLT201 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): No procede.<br/>No es posible definir una extensión específica de la liberación porque FLT201 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, ya que FLT201 se administrará en un entorno hospitalario. El material excretado (excreción) es potencialmente no infeccioso y no supone ninguna amenaza ambiental.</p>                                                                                                                                      |
| <p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No procede, ya que FLT201 se administrará en un entorno hospitalario.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        |

#### 4. Método y amplitud de la liberación

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Para un paciente típico que pese entre 65 y 100 kg, el intervalo estimado de dosis de FLT201 es de <math>9,75 \times 10^{12}</math> a <math>1,5 \times 10^{15}</math> genomas del vector.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>b. Duración de la operación:</p> <p>FLT201 se administrará en una dosis única, mediante infusión intravenosa lenta durante un máximo de 2 horas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>Según las normas de seguridad biológica aplicables a los organismos modificados genéticamente de clase 1 de seguridad biológica (Manual de seguridad biológica del laboratorio de la OMS, 2004; Anexo IV de la Directiva 2009/41/EC), las instalaciones médicas siguen normalmente las siguientes prácticas de seguridad biológica habituales durante la manipulación de materiales con riesgo biológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acceso restringido</li> <li>- Almacenamiento de seguridad</li> <li>- Formación del personal</li> <li>- Disponibilidad de EPI (batas de laboratorio, guantes y gafas de seguridad)</li> <li>- Disponibilidad de un kit antivertidos apropiado en las zonas donde se prepare y administre la infusión de FLT201</li> <li>- Prácticas rutinarias establecidas para tratar materiales con riesgo</li> </ul> |

biológico, como muestras/líquidos de los pacientes y residuos médicos (autoclaves, contenedores para objetos punzantes, incineradoras, desinfectantes y superficies limpiables adecuadas).

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

No procede. La administración de FLT201 tendrá lugar en un entorno hospitalario, en salas de tratamiento con condiciones ambientales 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

FLT201 no se ha liberado en el medio ambiente con anterioridad.

**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):

ii) Familia (plantas):

iii) Género: Homo

iv) Especie: Sapiens

v) Subespecies:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

FLT201 entrará en el paciente por administración directa mediante infusión intravenosa. FLT201 circulará dentro del paciente y entrará en las células del receptor mediante unión y captación mediada por receptores. FLT201 será transportado al núcleo, donde el ADN monocatenario, el transgén *GBA1* variante 85 que codifica la enzima GCasa (variante 85), no estará recubierto. Dado que FLT201 contiene un genoma de vector de ADN monocatenario, las copias monocatenarias deben convertirse en una forma bicatenaria para su expresión funcional, ya sea mediante la síntesis de la segunda cadena o la hibridación de cadenas de ADN

positivas y negativas. Un porcentaje de los genomas formará episomas estables, lo que dará lugar a una expresión estable del transgén. La traducción del genoma viral estará limitado predominantemente a los hepatocitos por el promotor específico del hígado (PEH). Bajo el control del PEH, el gen GBA1 se expresará en los hepatocitos del huésped, lo que dará lugar a la producción y secreción de una enzima GCasa (variante 85) en la circulación sanguínea. Dado que la GCasa se produce en los hepatocitos del huésped, la glucosilación será específica del huésped y, por tanto, será menos probable que una proteína exógena sea reconocida como extraña [Mingozzi 2003]. Por consiguiente, se espera que FLT201 ocasione una producción endógena continua de GCasa (variante 85) en los hepatocitos, lo que dará lugar a niveles estables de actividad plasmática y, por tanto, puede proporcionar una mayor captación de la enzima activa por los macrófagos y una mejor penetración en los tejidos diana de la enfermedad de Gaucher.

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

No se ha demostrado que el AAV infecte a ningún organismo del medio ambiente, excepto a primates. Existe la posibilidad de que pueda producirse una transferencia génica a otros seres humanos; sin embargo, dado que la cantidad sería muy pequeña y que el OMG carece de capacidad de replicación (incluso en presencia de un virus auxiliar), el riesgo de interacción con otros organismos del medio ambiente sería insignificante.

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:

FLT201 es un vector de AAV sin capacidad de replicación y no contiene marcadores de selección, por lo que no puede producirse selección después de 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

FLT201 es un vector de AAV sin capacidad de replicación y no se espera que se disemine al medio ambiente en cantidades importantes, por lo que los riesgos para el medio ambiente y la población humana se consideran insignificantes.

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

Ninguno

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>Es improbable que la excreción de ADN del vector represente partículas infecciosas y la cantidad de partículas del vector en personas no diana será muchas veces menor que en los pacientes a los que se les administre FLT201. Además, el vector no es patógeno y carece de capacidad de replicación, por lo que las partículas virales diseminadas no pueden multiplicarse y, por consiguiente, su dispersión se encuentra limitada de manera inherente. Por tanto, el riesgo para terceros, como los familiares y el personal sanitario, se considera insignificante. Debido a la incapacidad de replicación, a la naturaleza no infecciosa del ADN diseminado y a las cantidades insignificantes diseminadas, el riesgo para el medio ambiente puede considerarse insignificante.</p> |
| <p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>FLT201 no contiene los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> necesarios para la replicación, por lo que la repercusión de otros organismos es mínima.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>La transferencia génica dará lugar a la expresión de la proteína GBA1 en los hepatocitos de los sujetos del ensayo clínico, que será secretada por la célula y pasará a la circulación y será captada del plasma por las células huésped en tejidos no hepáticos. Por consiguiente, se espera que FLT201 ocasione una producción endógena continua de GCasa (variante 85) en los hepatocitos, lo que dará lugar a niveles estables de actividad plasmática y, por tanto, puede proporcionar una mayor captación de la enzima activa por los macrófagos y una mejor penetración en los tejidos diana de los pacientes con enfermedad de Gaucher.</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 han realizado estudios con FLT201.

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

No se conoce ni cabe prever que FLT201 tenga influencia en procesos biogeoquímicos.

## **H. Información sobre el seguimiento**

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La excreción del virus se vigilará estrechamente a intervalos regulares durante el ensayo clínico, hasta que se obtengan resultados negativos en tres muestras consecutivas obtenidas con una semana de diferencia. La excreción del virus se determinará mediante PCR cuantitativa. Los pacientes también se someterán a una vigilancia sistemática de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No está previsto ni se considera necesario hacer controles del medio ambiente ni de los receptores involuntarios.

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

La transferencia del material genético de FLT201 se evaluará mediante cuantificación de los niveles de expresión de GBA1 en los pacientes del ensayo clínico FLT201-01.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede, ya que se administrará a los pacientes en un ensayo clínico.

5. Duración del seguimiento

Se vigilará a los pacientes durante todo el estudio hasta 38 semanas después de la administración de FLT201.

6. Frecuencia del seguimiento

La vigilancia se realizará con arreglo al calendario predefinido en el protocolo del estudio.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las superficies contaminadas con FLT201 se descontaminarán con arreglo a los

procedimientos del hospital para tratar los vertidos de materiales biopeligrosos. Deberá limpiarse y desinfectarse la zona de preparación de la infusión tras realizar la preparación de la infusión de FLT201 conforme a los procedimientos del centro con un desinfectante con eficacia documentada contra vectores de AAV. Los desinfectantes eficaces son una solución de Virkon® al 1 % (o un viricida equivalente aprobado localmente), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía). Como mínimo, deberá haber kits para vertidos en todas las zonas donde se prepare y administre FLT201.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El vector no utilizado se diluirá con un volumen igual de solución de Virkon al 1% (o un viricida equivalente aprobado localmente), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía) y se incubará durante 30 minutos a temperatura ambiente (o mediante un proceso local equivalente), se depositará en un recipiente y se eliminará con arreglo a los procedimientos del hospital para tratar los vertidos de materiales biopeligrosos.

## 3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales que contienen FLT201. El número de viales depende de la dosis y del peso del participante en el estudio.

Materiales utilizados para la administración, equipos de infusión y equipos de protección personal utilizados por el personal clínico.

## 3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se eliminarán con arreglo a los procedimientos del hospital para tratar los residuos biopeligrosos. Los procedimientos normalizados de trabajo para la eliminación en el centro médico serán conformes con las directrices facilitadas en el Manual de seguridad biológica del laboratorio de la OMS, 3.ª edición (2004) para el nivel de seguridad biológica 1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para objetos punzantes o en bolsas identificadas claramente (p. ej., riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave y/o la incineración dentro o fuera del centro conforme a las normas del centro para la manipulación de materiales potencialmente infecciosos.

Todos los materiales utilizados para la infusión, como las jeringas, las vías de infusión y los filtros en contacto con FLT201, deberán sellarse en recipientes primarios y secundarios a prueba de fugas. Todos los residuos deberán llevar una doble bolsa con el símbolo de riesgo biológico y sellarse con cinta adhesiva. La bolsa se desechará en un recipiente para residuos biológicos peligrosos y se destruirá conforme a las normas de la farmacia del centro e institucionales.

De acuerdo con el manual de farmacia, el vector no utilizado se diluirá con un volumen igual de solución de Virkon al 1% (o un viricida equivalente aprobado localmente), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía) y se incubará durante 30 minutos a temperatura ambiente (o mediante un proceso local equivalente), se depositará en un recipiente y se eliminará con los residuos biopeligrosos con arreglo a los procedimientos del hospital para tratar los residuos biopeligrosos.

Los objetos punzantes contaminados se eliminarán de acuerdo con los procedimientos locales de trabajo. Todos los demás residuos (guantes, etc.) se

eliminarán depositándolos en bolsas de residuos clínicos de acuerdo con los procedimientos del hospital para tratar los residuos biopeligrosos.

## **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

Si se produce un vertido accidental de FLT201, el vertido se tratará siguiendo los procedimientos del hospital para tratar el vertido de materiales biopeligrosos. Deberá haber kits para vertidos en todas las zonas 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 ej., Virkon al 1% (o un viricida equivalente aprobado localmente), Peridox o hipoclorito de sodio (lejía) según 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 con personal formado.

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 las medidas de bioseguridad establecidas por el promotor para la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente y riesgos biológicos.

Se tomarán medidas para evitar que el personal que manipule el OMG entre en contacto directo o indirecto con él. El OMG será transportado a la farmacia del hospital en forma de viales de producto congelado, por un transportador acreditado para el transporte de productos biológicos. En el hospital, el transporte y la conservación se realizarán de acuerdo con las recomendaciones del manual de farmacia.

Todo el personal implicado en el ensayo clínico recibirá instrucciones sobre las mejores prácticas de bioseguridad que se aplicarán durante la preparación en la farmacia, el transporte a la sala de administración, durante la administración y eliminación de cualquier residuo biológico. Todo el personal debe llevar las batas o guantes adecuados.

Se vigilará a todos los pacientes para detectar acontecimientos adversos según se detalla en el protocolo del ensayo clínico.

## **Bibliografía**

Gil-Farina I, Fronza R, Kaepfel C, Lopez-Franco E, Ferreira V, D'Avola D, Benito A, Prieto J, Petry H, Gonzalez-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 SG, 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 CH, Snyder RO, Schowalter DB, Patijn GA, Donahue B, Winther B, Kay MA. The kinetics of rAAV integration in the liver. *Nat Genet.* 1998 May;19(1):13-5.

Miao CH, Nakai H, Thompson AR, Storm TA, Chiu W, Snyder RO, Kay MA. 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 YL, Dobrzynski E, Kaufhold A, Liu JH, Wang Y, Arruda VR, High KA, Herzog RW. 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 CH, Appelt U, Le Guiner C, Moullier P, von Kalle C, Snyder RO, 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.