

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/21/16
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 09Junio 2021
d) Título del proyecto: Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, ininterrumpido, adaptativo, de seguridad y búsqueda de dosis en fase III de la transferencia génica mediada por VAA con UX701 para el tratamiento de la enfermedad de Wilson.
e) Período propuesto para la liberación: Para iniciar el estudio en Marzo de 2022 hasta Mayo de 2026, dependiendo del momento de reclutamiento del paciente.

2. Notificador

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
60 Leveroni Ct
Novato CA94949
EE. UU.

Nombre de la institución o empresa: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 60 Leveroni Ct Novato CA94949 EE. UU.
--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:
Viroide <input type="checkbox"/>
Virus ARN <input type="checkbox"/>

Virus ADN

Bacteria

Hongo

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)

Género: dependoparvovirus

Especie: Vector de virus adenoasociado recombinante obtenido a partir del serotipo AAV9 natural

- 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, según pone de manifiesto el alto grado de conservación de las secuencias de los genes rep y cap de distintos serotipos del AAV. Las homologías entre secuencias suelen ser >90 % y >80 % en el caso de los genes rep y cap, respectivamente. El AAV utiliza para la replicación ADN polimerasas del hospedador vírico que se caracterizan por una elevada fidelidad de polimerización del ADN y actividad exonucleasa de corrección de errores adicional, lo cual facilita que la tasa de errores de replicación sea muy baja en comparación, por ejemplo, con las ARN polimerasas utilizadas por los virus de ARN. La estabilidad genética está respaldada por la observación de que los episomas de ADN provírico de AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente las secuencias rep y cap canónicas esperadas de AAV2

Se cree que se ha producido recombinación homóloga entre los serotipos AAV2 y AAV3, a tenor de un análisis filogenético del virus híbrido AAV2/3; sin embargo, esta no se ha observado en otros serotipos, lo cual respalda la afirmación de que únicamente en la circunstancia presumiblemente rara de que una sola 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 UX701 sea genéticamente muy estable. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda hebra del genoma del vector dependen de la ADN polimerasa δ del hospedador, lo cual se traduce en una tasa de errores de replicación del ADN muy baja. El genoma del vector UX701 se analizará mediante ddPCR específica para el gen ATPB antes de su liberación. También se secuenciarán los lotes de prueba para confirmar la ausencia de cambios

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

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

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:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

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

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

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

UX701 es un vector de transferencia génica constituido por un virus adenoasociado (AAV) de serotipo 9 (AAV9) recombinante y sin capacidad de replicación, que contiene la secuencia codificante del ATP7B humano modificada para contener solo los últimos 3 de los 6 dominios de unión a metales (*metal-binding domains*, MBD). La expresión está controlada por un elemento potenciador y un promotor hepatoespecíficos. El mecanismo de acción de UX701 consiste en transferir el transgén (ATP7B-MBD456) al interior de los hepatocitos, donde es traducido a una proteína ATP7B funcional, lo que permite el restablecimiento del metabolismo normal del cobre. Tras la transfección, los genomas del vector UX701 persisten principalmente en forma de concatémeros episómicos. UX701 podría ser eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson.

No cabe esperar que la liberación de UX701 descrita en esta solicitud tenga un impacto ambiental negativo, ni tampoco en la población de pacientes, por los siguientes motivos:

1. Ausencia de patogenicidad del virus parental y el OMG: A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 80 % de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV. Las modificaciones que han llevado a la producción del OMG no han aumentado la patogenicidad (véase el punto 6 a continuación).
2. OMG sin capacidad de replicación: UX701 es un vector de AAV recombinante no patógeno, que carece de todos los genes víricos del AAV y que no puede replicarse sin las funciones auxiliares específicas del AAV y las actividades de un virus colaborador. La replicación de UX701 solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora transfectada resultase infectada de forma simultánea por un AAV natural y un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple humanos. En caso de producirse la replicación, los únicos productos esperados serían UX701 y el AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.
3. Riesgo mínimo de transmisión por excreción del vector: UX701 no tiene capacidad de replicación y no se espera que sobreviva, se multiplique ni se disperse si se eliminara intacto del paciente tratado. Los AAV se excretan a través de los líquidos y secreciones corporales. Se ha mostrado sistemáticamente que los vectores se excretan durante un breve periodo, pero luego se vuelven indetectables en los líquidos y secreciones corporales. Se espera que la carga vírica excretada a través de los

líquidos y secreciones corporales sea baja, en comparación con la dosis necesaria para lograr una expresión génica detectable en seres humanos.

4. La excreción del vector en saliva, orina y heces se evaluará durante el ensayo clínico UX701-CL301. La excreción del vector se evaluará durante un máximo de 2 años o hasta que se obtengan 3 resultados negativos consecutivos (en el límite de detección del análisis o por debajo de este) en un tipo de muestra determinado (saliva, orina y heces) de un paciente.

Los ensayos clínicos con otras terapias génicas con AAV han mostrado que la excreción transitoria del vector se produce después de la administración intravenosa de vectores de AAV recombinantes; sin embargo, se espera que los riesgos asociados a la excreción del vector sean bajos. El AAV de tipo silvestre no tiene ninguna patología asociada conocida y no puede replicarse sin un virus colaborador. UX701 es un vector de AAV9 recombinante sin capacidad de replicación con alto tropismo hepático y un promotor hepatoespecífico, del que se han eliminado los genes del AAV nativo necesarios para la replicación y se han sustituido por un casete transgénico. El proceso de liberación del medicamento UX701 comporta la realización de análisis para confirmar que UX701 no incluye partículas de AAV9 con capacidad de replicación.

Cabe destacar que el análisis de excreción del vector detecta copias del genoma, independientemente de si están encapsidadas en partículas víricas o no, y se desconoce si el ADN del vector en la matriz biológica constituye material infeccioso. No se espera que la exposición a esta cantidad de vector, incluso si fuese infeccioso, pueda dar lugar a un nivel de transfección de relevancia biológica, especialmente a través de un contacto transitorio o una respuesta inmunitaria.

Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de personas distintas de los participantes del estudio no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa en los seres humanos. Aparte de los posibles hospedadores humanos, no se espera que la exposición a UX701 afecte a ningún organismo ajeno a la investigación, ni directa ni indirectamente. El riesgo asociado a la excreción vírica de UX701 para los seres humanos y el medio ambiente es, por tanto, insignificante.

5. Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: Los datos obtenidos en ratones, perros, primates no humanos y seres humanos indican que la integración de vectores de AAV en el genoma del hospedador es un acontecimiento raro, y que la mayoría de los vectores son asimilados en concatémeros episomales. A diferencia de los vectores retrovíricos, que codifican proteínas víricas para crear roturas bicatenarias, cuando se produce la integración de los AAV, esta tiene lugar en roturas cromosómicas preexistentes. Los resultados de la integración son deleciones en las RTI del AAV y duplicaciones de las secuencias del hospedador. En estudios en animales y muestras humanas, no se ha

establecido una correlación clara entre la integración genómica del AAV recombinante y la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC). Además, la proteína del transgén UX701 (ATP7B-MBD456) no es un factor de crecimiento que pueda promover la progresión tumoral y no está implicada en vías biológicas que puedan iniciar la carcinogénesis, como los oncogenes.

6. Expresión del transgén histoespecífica: UX701 muestra un fuerte tropismo hepático tras la administración intravenosa. La expresión del transgén UX701 está controlada por un promotor hepatoespecífico. De acuerdo con las observaciones efectuadas en el estudio de toxicidad en ratones realizado conforme a los principios de buenas prácticas de laboratorio (BPL), la transfección de células no hepáticas no produce expresión alguna o los niveles de expresión son bajos y disminuyen con el tiempo.
7. Riesgo mínimo asociado al transgén: El vector vírico no contiene secuencias víricas, excepto las RTI, que facilitan la expresión del transgén y no conducen a la producción de proteínas ni partículas del virus ni a la replicación del ADN. Un estudio de biodistribución y toxicidad realizado conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) (dosis única baja, media y alta en ratones) no mostró ningún efecto adverso de UX701 al intervalo de dosis clínicas propuesto. La proteína codificada por el transgén es una versión acortada de una proteína de origen natural y, por tanto, es improbable que sea tóxica para los seres humanos u otros organismos. En el OMG no se han introducido genes que codifiquen toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que podrían ser potencialmente perjudiciales. Con la administración de UX701 a las personas, las únicas proteínas extrañas no humanas a las que estará expuesto el sistema inmunitario son las proteínas de la cápside del AAV.
8. Riesgo mínimo asociado a las respuestas inmunitarias de los pacientes: Los pacientes recibirán corticoesteroides para minimizar la respuesta inmunitaria a las proteínas de la cápside vírica. En un estudio de toxicidad en ratones realizado conforme a las BPL, los resultados asociados a la administración de UX701 concordaron con las respuestas inmunitarias esperadas tras la administración de un medicamento de terapia génica o tras la exposición de ratones a una proteína extraña, e incluyeron: desarrollo de anticuerpos anti-AAV9 y anti-ATP7B, ligero aumento de algunas citocinas y manifestaciones macro y microscópicas a nivel del bazo. Las alteraciones transitorias menores en los análisis de hematología y las manifestaciones macro y microscópicas a nivel del bazo observadas el día 4 se habían recuperado para el día 29 y no se consideraron adversas. El desarrollo de anticuerpos anti-ATP7B no se consideró adverso, a tenor de la ausencia de toxicidad observada y del mantenimiento de los niveles de ARNm del transgén, y no afectó a la interpretabilidad de los datos de la seguridad obtenidos en el estudio de biodistribución y toxicidad realizado conforme a las BPL. Es de esperar que los animales presenten una respuesta inmunitaria a una

proteína extraña (humana) y ello no es necesariamente un elemento predictivo de las respuestas en seres humanos. No obstante, tras la administración de UX701, existe un riesgo bajo pero posible de desarrollo de anticuerpos anti-ATP7B, con la consecuente pérdida de hepatocitos y disminución de la expresión del transgén.

Se supervisará estrechamente a los pacientes, especialmente en las primeras semanas después del tratamiento, cuando existe el mayor riesgo de que se produzca una respuesta inmunitaria.

9. Respuesta de los linfocitos T: Respuesta mediada por linfocitos T y aumento transitorio de las transaminasas hepáticas. El AA más frecuente relacionado con el medicamento observado en los ensayos clínicos con transferencia génica mediada por AAV ha sido un aumento transitorio y asintomático de las transaminasas hepáticas y una disminución concurrente de la expresión del transgén, aproximadamente de 7 a 10 semanas después de la administración del vector (Manno 2006, Nathwani 2011a, Nathwani 2014). En todos los casos, el aumento transitorio de las transaminasas hepáticas se resolvió sin secuelas clínicas. Se ha planteado la hipótesis de que esta hepatitis vírica inducida por vectores se debe a la activación de linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos de la cápside y a la destrucción de los hepatocitos transfectados (Mingozzi 2007). Sin embargo, en ratones, los linfocitos T activados contra la cápside de AAV no fueron capaces de dirigirse a los hepatocitos transfectados y eliminarlos (Wang 2007, Li 2007, Siders 2009), a menos que estuviera presente el genoma del AAV natural (Li 2007). Para garantizar una vigilancia estrecha de las posibles elevaciones de las transaminasas hepáticas, se han incorporado al estudio las debidas medidas de seguridad. Las pruebas de la función hepática se evaluarán como parte de la bioquímica clínica y permitirán la rápida detección de cualquier elevación tras la administración de UX701; en el centro habrá un plan de tratamiento para minimizar esta posible respuesta inmunitaria, si la hubiera.

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, (especifiquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): virus de ADNmc
ii) Género: dependoparvovirus
iii) Especie: dependoparvovirus adenoasociado A
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: AAV9
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

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí

No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): En asociación con animales (hospedadores primates)

b) 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 (qPCR) con cebadores específicos del genoma del virus.

5. b) Técnicas de identificación

El AAV puede identificarse mediante qPCR con cebadores específicos del genoma del virus. También se puede identificar mediante secuenciación de ADN

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 adicional: El AAV de tipo salvaje no es patógeno y no se ha clasificado en virtud de 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 llega hasta el 80 % (European Parliament and of the Council 2000). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico que resulta 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 AAV9 de tipo silvestre es defectuoso en cuanto a la capacidad de replicación y requiere la presencia de un virus colaborador para facilitar la replicación. Se espera que el tiempo de generación promedio del AAV9 de tipo salvaje corresponda al tiempo de generación del virus colaborador, que suele ser de 24-120 horas (Bloom and Kerr, 2006; Jogler et al, 2006; Timpe et al, 2006).	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: UX701 es defectuoso en cuanto a la capacidad de replicación; por tanto, el tiempo de generación es variable dependiendo de la presencia o ausencia del AAV natural y un virus colaborador. La replicación de UX701 precisaría la infección simultánea de una única célula con UX701, un AAV de tipo salvaje y un virus colaborador. Se espera que el tiempo de generación promedio del AAV9 de tipo salvaje o de UX701 corresponda al tiempo de generación del virus colaborador, que suele ser de 24-120 horas (Bloom and Kerr, 2006; Jogler et al, 2006; Timpe et al, 2006).	
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 colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple, promueve la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de partículas víricas. 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 (especificquense) 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 una amplia variedad de pH (pH 3-9) y soportan temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). El AAV no forma estructuras de supervivencia. Sin embargo, al igual que todos los virus, la replicación del AAV no puede ocurrir fuera de una célula hospedadora.

10. a) Vías de diseminación

El AAV puede transmitirse a través del 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 AAV9 de tipo silvestre requiere la presencia de un virus colaborador (p. ej., adenovirus o virus del herpes simple). Es necesario que se produzca una coinfección muy productiva para generar suficientes partículas del AAV9 natural como para producir altos niveles de excreción vírica del AAV9 natural.

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 se ha notificado ninguna liberación de UX701 en ESPAÑA

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 pretende obtener mediante la modificación genética es la generación de un vector de AAV recombinante sin los genes del virus y, por ende, sin capacidad de replicación, que sirva únicamente para introducir el transgén con la secuencia codificante de ATP7B modificada, a fin de reponer

la proteína ausente y, de este modo, poder tratar a los pacientes con enfermedad de Wilson. UX701 contiene un gen que codifica una variante truncada pero funcional del gen ATP7B humano (ATP7B-MBD456). La expresión está controlada por un promotor hepatoespecífico. En los estudios de biodistribución de UX701 en animales se mostró una transferencia génica predominantemente al tejido hepático. Se espera que la administración de UX701 dé lugar a la expresión del transgén ATP7B modificado y, a su vez, a la proteína ATP7B funcional y que mejore la enfermedad de los participantes 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"/> Parcialmente	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 comprende la región del genoma del vector, así como los genes <i>rep</i> del AAV de serotipo 2 (AAV2) y <i>cap</i> del AAV de serotipo 9 (AAV9) necesarios para la amplificación y encapsidación del ADN del vector (pDTX.hATP7B_MBD-456.701).	

<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>Células de mamífero (línea celular productora HeLa PCLC-0047, que contiene un plásmido integrado de forma estable pDTX.hATP7B_MBD-456.701). Se utilizaron células de <i>Escherichia coli</i> NEB Stable para propagar el plásmido pDTX.hATP7B_MBD-456.701</p>
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p> <p>Kanamicina, puromicina</p>
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>El genoma nucleotídico del vector de AAV, de 4,5 kb, contiene el ADN complementario (ADNc) del transgén ATP7B-MBD456, un potenciador y un promotor de la transtiretina (TTR) hepatoespecíficos, un intrón del virus del simio 40 (SV40) y una secuencia de poliadenilación (poliA) del SV40. El casete de expresión completo está flanqueado por secuencias de repeticiones terminales invertidas (RTI) del AAV de serotipo 2 (AAV2). Solo el genoma del vector está presente en el OMG final. Además, el plásmido pDTX.hATP7B_MBD-456.701 utilizado para originar los viriones contiene el gen <i>rep</i> del AAV2 y el gen <i>cap</i> del AAV9, el gen de resistencia a puromicina (incluido en el plásmido para la selección de integrantes estables en células HeLa después de la transfección) y el gen de resistencia a kanamicina y un origen de replicación (para la producción del plásmido en <i>Escherichia coli</i>). Los elementos adicionales del plásmido no son transferidos al genoma final del OMG.</p>
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p>

vi) otros, (especifiquense) Transfección de células de mamífero con un plásmido que contiene el genoma del vector (e incluye los genes rep y cap) y un virus colaborador, 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, (especifiquense) | |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El genoma del vector está constituido por un potenciador y un promotor de la transtiretina (TTR) hepatoespecíficos, un intrón T pequeño del virus del simio 40 (SV40), el ADNc del transgén ATP7B-MBD456 y una secuencia de poliadenilación (poliA) del SV40. El casete de expresión completo está flanqueado por secuencias de repeticiones terminales invertidas (RTI) del AAV de serotipo 2 (AAV2).

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

- Potenciador de la TTR hepatoespecífico: *Mus musculus*
- Promotor de la TTR hepatoespecífico: *Homo sapiens*
- Intrón T pequeño del SV40: Poliomavirus 1 de *Macaca mulatta*
- ADNc del transgén ATP7B-MBD456: *Homo sapiens*
- Señal de poli(A) del SV40: Poliomavirus 1 de *Macaca mulatta*
- RTI: AAV2

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

- Potenciador de la TTR hepatoespecífico: Potenciar la expresión del transgén específica del hígado
- Promotor de la TTR hepatoespecífico: Promover la expresión del transgén específica del hígado
- Intrón T pequeño del SV40: Facilitar la expresión del transgén
- ADNc del transgén ATP7B-MBD456: la transferencia génica puede ser eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson, dado que la enfermedad está causada por mutaciones dentro del gen ATP7B que afectan a la expresión o a la actividad de la proteína ATP7B, con el consecuente deterioro del metabolismo del cobre
- Señal de poli(A) del SV40: terminación de la transcripción del transgén y poliadenilación eficiente del ARNm de ATP7B-MBD456
- RTI: necesarias para la replicación del ADN del AAVr y su encapsidación en

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): genoma vírico de ADNmc

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 phylum y la clase):
Otros (especifiquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens
v) Subespecie: N/P
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar: N/P
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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A: N/P		

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 de UX701 se ha modificado de forma significativa en comparación con el 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 manteniendo las secuencias RTI del virus, que son secuencias de ADN no codificantes (<300 pb). Por tanto, UX701 no contiene genes codificantes nativos del virus.

El AAV natural requiere la presencia de un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple humanos, para replicarse. La replicación de UX701 solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora resultase infectada de forma simultánea por un AAV natural y un virus colaborador, como los adenovirus o los virus del herpes simple humanos.

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

Sí No No se sabe

Especifíquese: Dado que la replicación de UX701 solo podría tener lugar en el caso extremadamente improbable de que una célula hospedadora resultase infectada por dos virus independientes, a saber, un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o un virus del herpes simple humano, 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 cabe esperar que la introducción del casete de expresión que codifica la ATP7B modificada favorezca la aparición de patogenicidad. Por tanto, ni el AAV natural ni UX701 son patógenos ni se espera que lo sean. Se espera que la eliminación de los genes víricos en la fabricación del vector reduzca aún más el riesgo de patogénesis

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El AAV es un virus de ADN monocatenario que demuestra un alto grado de estabilidad genética; sobre esta base, se espera que UX701 también 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 natural no es patógeno y no se ha clasificado en virtud de 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 llega hasta el 80 % (European Parliament and of the Council 2000). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico que resulta poco probable que cause enfermedad en el hombre).

Un gran conjunto de datos generados a lo largo de los últimos 20 años aproximadamente en más de 2000 pacientes (clinicaltrials.gov) indica que los riesgos para la seguridad asociados a la transferencia génica de AAV son insignificantes

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: UX701 se puede detectar mediante qPCR y ddPCR.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: UX701 se puede identificar mediante qPCR, ddPCR y secuenciación.

F. Información sobre la liberación

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

Estudio en fase 1/2/3 de la terapia génica con UX701 en pacientes adultos con enfermedad de Wilson.

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>Centro 1: Hospital Vall de Hebrón_Dr. Jesús Quintero Passeig Vall d'Hebrón 119-129 Barcelona, 08035 España</p> <p>Centro 2: Hospital Universitari i Politecnic La Fe de Valencia_Dra. Marina Berenguer Avda. Fernando Abril Martorell 106 Valencia 46026 España</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque UX701 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque UX701 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. UX701 se administrará una sola vez mediante una única infusión intravenosa en el ámbito hospitalario. Por tanto, no está previsto 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 UX701 tendrá lugar únicamente dentro de un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni cultivos.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:
--

La administración de UX701 se basará en el peso del participante en el ensayo clínico. Los participantes aleatorizados para recibir el MI recibirán una de las siguientes dosis:

- Dosis 1: $5,0 \times 10^{12}$ CG/kg
- Dosis 2: $1,0 \times 10^{13}$ CG/kg
- Dosis 3: $2,0 \times 10^{13}$ CG/kg

Está previsto reclutar a unos 90 pacientes en todo el mundo, 3 de ellos en ESPAÑA.

b. Duración de la operación: La duración prevista de la participación de los pacientes, definida como el período comprendido entre la fecha del consentimiento informado por escrito del paciente hasta la fecha de la visita de fin del estudio, incluye un período de selección de 12 semanas como máximo y un período de seguimiento total de 104 semanas como mínimo; sin embargo, UX701 se administrará una sola vez en infusión intravenosa y el resto del estudio tiene por objeto observar los efectos del tratamiento

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

UX701 se enviará a los centros del estudio de acuerdo con las recomendaciones tipo para el transporte de materiales de riesgo biológico. UX701 será almacenado, preparado y administrado por profesionales médicos formados, en un entorno hospitalario, solo a pacientes que cumplan los criterios de inclusión del ensayo clínico UX701-CL301.

El personal seguirá las políticas de eliminación de residuo biopeligroso conforme a los requisitos de cada centro para desechar los materiales auxiliares utilizados en la preparación y administración del OMG. El uso de objetos punzocortantes se reducirá al mínimo.

UX701 es un medicamento en investigación (MI) y será liberado por una persona cualificada (PC) ubicada 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 medicamento para administración a seres humanos de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico. Además, se utilizará y conforme al protocolo del ensayo clínico aprobado por las autoridades sanitarias y los comités de ética del país en el que vaya a realizarse el ensayo. Por este motivo, la cadena de suministro del MI y su gestión en el centro están reguladas en el marco de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes nacionales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y devolución del MI, de acuerdo a las pautas del promotor proporcionadas al personal del centro. En el Manual de farmacia de UX701-CL301 y el material de formación facilitado a los centros se proporcionan instrucciones sobre el uso, la conservación y la destrucción del MI al personal de farmacia y clínico. También incluyen instrucciones para documentar el control del MI desde el momento de su recepción en el centro del estudio hasta la contabilidad final y su destrucción. Asimismo, se describen los

procesos exigidos para gestionar y documentar cualquier problema, por ejemplo, las desviaciones de las temperaturas de envío o de conservación, así como para notificar las reclamaciones técnicas sobre el medicamento.

En caso de que se produzca una alteración de la integridad del envase y/o de la conservación, o en caso de producirse un vertido accidental en el centro o durante el transporte/conservación, los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente del OMG y los riesgos para el personal se consideran insignificantes. El OMG será manipulado exclusivamente por el personal cualificado designado y, en caso de que se produzca un derrame, el medicamento no es patógeno y carece de capacidad de replicación, por lo que la dispersión y los riesgos para el medio ambiente o el personal serían limitados.

Los pacientes recibirán UX701 una sola vez mediante infusión intravenosa en un entorno clínico y permanecerán en observación un mínimo de 6 horas tras la administración del MI, hasta que el investigador determine que el paciente está clínicamente estable y que es seguro darle el alta hospitalaria. Las constantes vitales se medirán antes de la dosis, aproximadamente 1 hora (± 5 minutos) y 4 horas (± 15 minutos) después del inicio de la infusión del MI, y antes del alta hospitalaria.

Además, la excreción de UX701 se evaluará durante toda la participación del paciente en el estudio. De este modo se podrá determinar el momento en que cesa la excreción del vector a través de la saliva, la orina y las heces. Dado que UX701 carece de capacidad de replicación, las partículas víricas excretadas no pueden multiplicarse y, por tanto, 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 UX701 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario 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

Se ha administrado UX701 a ratones (ratones C57BL/6J nativos y modelos murinos de enfermedad de Wilson “toxic milk” [ratones tx-J]) y macacos cangrejeros normales.

UX701 se administrará a seres humanos por primera vez en las condiciones controladas del ensayo clínico UX701-CL301

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

UX701 contiene el ADNc que codifica una proteína ATP7B humana acortada. El AAV9 tiene un fuerte tropismo por el hígado y otros tejidos. La expresión del transgén en UX701 está controlada por un promotor específico del hígado y la encapsidación se produce en una cápside de AAV9. Se espera que la administración de UX701 dé lugar a la expresión del transgén principalmente en los tejidos hepáticos.

La transferencia génica del ADNc del transgén ATP7B-MBD456 puede ser eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson, dado que la enfermedad está causada por mutaciones dentro del gen ATP7B que afectan a la expresión o a la actividad de la proteína, con el consecuente deterioro del metabolismo del cobre en dichos pacientes.

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

Las personas distintas de los participantes tratados con el medicamento no estarán expuestas a concentraciones de UX701 que puedan representar un posible riesgo. Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de organismos distintos de los participantes que reciben UX701 como parte del ensayo clínico no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa ni a posibles riesgos para la seguridad. Puesto que UX701 tampoco tiene capacidad de replicación, cabe esperar una eliminación rápida del vector de cualquier organismo no diana sin causar ningún efecto perjudicial.

--

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 UX701 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

Puesto que UX701 es incapaz de replicarse, no se espera 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 N/P

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 UX701 sea transferido a los tejidos celulares de los pacientes. Tras la transfección, los genomas del vector UX701 persisten principalmente en forma de concatémeros episómicos. Dado que UX701 carece de capacidad de replicación y únicamente se espera que se excrete a través de los líquidos y secreciones corporales de los participantes del ensayo clínico en un grado limitado, se considera improbable la transmisión y transferencia génica a
--

organismos distintos de los participantes del ensayo.

b) De otros organismos al OMG:

Puesto que las únicas secuencias del virus que permanecen en el vector son las RTI, que representan solo el 6,5 % de la secuencia del vector final, la probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que pudiera dar lugar a variantes del OMG se ve enormemente reducida. No se espera que el ADN de ningún organismo pueda transferirse a los episomas víricos e incorporarse al genoma de UX701.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Aunque la recombinación entre UX701 y un AAV natural para dar lugar a un genoma del vector híbrido que contuviera tanto el transgén como los genes *rep* y *cap* del AAV sigue siendo una posibilidad teórica, una molécula de este tipo, incluso si se generase en una célula, no podría replicarse a menos que también hubiera un adenovirus/virus del herpes colaborador presente. El AAV posee un límite de empaquetamiento de aproximadamente 5 kb (Wu, Yang y Colosi 2010) y sería previsible que una molécula híbrida con los genes *rep-cap* más el casete de expresión de ATP7B-MBD456 superase con creces este límite, con ~9 kb. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica del AAV natural a UX701 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 UX701

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

No se conoce ni cabe prever que UX701 pueda influir en procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se vigilará estrechamente la excreción del vector. Otros métodos para vigilar los efectos de UX701 consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de UX701 en líquidos y secreciones corporales tras la administración a los participantes inscritos en el ensayo clínico UX701-CL301 se determinará mediante qPCR. No está previsto emplear ningún otro método

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

La transferencia del genoma del vector a los pacientes del estudio se detectará mediante qPCR.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede; únicamente se utilizarán técnicas de vigilancia en relación con la excreción del vector en los líquidos y secreciones corporales de los pacientes.

5. Duración del seguimiento

Los datos de la excreción se recogerán en el ensayo clínico UX701-CL301, con lo que está previsto obtener la caracterización definitiva del perfil de excreción vírica en pacientes con enfermedad de Wilson. En este estudio está previsto recoger muestras de saliva, orina y heces de aproximadamente 90 participantes aleatorizados. Esta cifra incluye a los pacientes inscritos que serán aleatorizados a la cohorte de placebo, teniendo en cuenta que se les ofrecerá la posibilidad de recibir UX701 de acuerdo con el protocolo UX701-CL301. Sobre la base del protocolo, el número mínimo previsto de pacientes que se prevé que reciban UX701 es de 48 (es decir, cohortes de dosis del MI). Las evaluaciones de la seguridad y la eficacia se llevarán a cabo durante todo el estudio UX701-CL301.

Además, tras la finalización del estudio UX701-CL301, todos los pacientes que hayan recibido una dosis total o parcial de UX701 serán inscritos en un programa de supervisión de la enfermedad (PSE) en el que se evaluarán la seguridad y la eficacia a largo plazo de UX701 durante un total aproximado de 4 años (es decir, un mínimo de 5 años de seguimiento completo desde el momento de la administración de UX701 en el estudio UX701-CL301).

6. Frecuencia del seguimiento

Véase el apartado H.5.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

En caso de que se libere accidentalmente el contenido de los viales de UX701 o el medicamento diluido para infusión y entre en contacto con materiales de transporte o superficies de la farmacia/hospital, el vertido se debe descontaminar con un desinfectante apropiado, como hipoclorito de sodio al 1 % y glutaraldehído al 2 % durante 10 minutos; se podrán utilizar otros desinfectantes equivalentes que estén disponibles en el centro de investigación, si son eficaces contra los AAV.

Todos los materiales desechables (entre otros, guantes, mascarillas, jeringas, agujas y tubos) que entren en contacto con el medicamento en investigación se deben desechar como materiales biológicos peligrosos de acuerdo con las prácticas o procedimientos de cada centro. Por ejemplo, estos materiales se desecharán en recipientes para objetos punzantes o bolsas para materiales biológicos peligrosos y se descontaminarán mediante autoclave, incineración o ambos.

Los materiales no desechables deberán descontaminarse conforme a los requisitos de cada centro.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los viales de UX701 usados y sin usar para la devolución y destrucción se deben guardar en el centro del estudio hasta que el supervisor de farmacia sin enmascaramiento haya realizado el recuento del medicamento del estudio (a menos que esta práctica no esté en consonancia con las políticas y los procedimientos del centro). Si los procedimientos internos de la farmacia del centro no permiten que los viales usados, parcialmente usados o desechados se guarden para el recuento del medicamento del estudio, como mínimo, se deberán conservar los envases y las etiquetas de los viales originales para su posterior recuento por parte del promotor o su representante autorizado. Todos los viales sin usar deben mantenerse en las condiciones de conservación requeridas (≤ -60 °C [-76 °F]); los viales usados/parcialmente usados pueden conservarse a temperatura ambiente. Los viales no utilizados se devolverán a un almacén designado, según sea necesario. Los viales usados/parcialmente usados se deben desechar como materiales biológicos peligrosos, después de que el supervisor de farmacia sin enmascaramiento haya finalizado el recuento y dé su aprobación.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

- Viales 6R cerrados que contienen UX701 residual. El número de viales de UX701 enviados al centro es variable dependiendo del peso del paciente y puede estar comprendido entre 3 y 24 viales.
- Materiales utilizados para la preparación y administración del medicamento del estudio, p. ej., bolsa de solución salina, equipo de administración intravenosa, jeringas y agujas.
- Equipo de protección individual, p. ej., guantes, mascarillas.

3. (b) Tratamiento de residuos

Véase el tratamiento tras 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 para el uso de todos los lotes de UX701 se describen en la ficha de datos de seguridad (FDS) específica de cada componente, que se adjunta al Manual de farmacia de UX701-CL301. Además, antes de recibir el MI, se enviará una carpeta de farmacia a los centros, que contendrá, como mínimo, el Manual de farmacia de UX701-CL301 y todos los apéndices, incluidas las instrucciones para la gestión y eliminación de UX701, que deberán seguir todo el personal responsable del transporte, la preparación, la administración y la eliminación del medicamento UX701 o del equipo/materiales desechables que hayan entrado en contacto con el medicamento designado para su uso en el ensayo clínico. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos institucionales pertinentes. En la **Tabla 1** se resumen los procedimientos adicionales que debe seguir el personal para gestionar los incidentes relacionados con UX701.

Tabla 1: Gestión de incidentes con UX701

Incidente	Procedimiento
Vertido accidental	En caso de que se libere accidentalmente el contenido de los viales de UX701 o el medicamento diluido para infusión y entre en contacto con materiales de transporte o superficies de la farmacia/hospital, el vertido deberá descontaminarse con un desinfectante apropiado, como hipoclorito de sodio al 1 % y glutaraldehído al 2 % durante 10 minutos; se podrán utilizar otros desinfectantes equivalentes que estén disponibles en el centro de investigación, si son eficaces contra los AAV.
Lesión por objeto punzocortante	UX701 se conserva en viales de vidrio. Se debe proceder con precaución al manipular los viales. El uso de agujas se debe reducir al mínimo. En caso de lesión, se deben seguir los procedimientos locales de cada centro e informar al supervisor de farmacia sin enmascaramiento para la notificación.
Contacto con la piel, los ojos y la ropa	Se deben respetar los procedimientos locales de cada centro relativos al uso de material de riesgo biológico.
Partículas visibles	Se debe contactar con el supervisor de farmacia sin enmascaramiento inmediatamente.
Rotura de viales	Se debe contactar con el supervisor de farmacia sin enmascaramiento inmediatamente. No se debe administrar la dosis al paciente. Se realizará una evaluación del suceso y se determinará el número de viales que deben sustituirse, dependiendo del punto del proceso en el que se haya producido el incidente.

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

Toda superficie expuesta de manera accidental al contenido de los viales de UX701 o del medicamento diluido para infusión se debe descontaminar y el vertido se eliminará de acuerdo con las prácticas del centro.

Todos los materiales desechables (entre otros, guantes, mascarillas, jeringas, agujas y tubos) que entren en contacto con el medicamento en investigación se deben desechar como materiales biológicos peligrosos de acuerdo con las prácticas y políticas de cada centro. Por ejemplo, estos materiales se desecharán en recipientes para objetos punzantes o bolsas para materiales biológicos peligrosos y se descontaminarán mediante autoclave, incineración o ambos.

Los materiales no desechables deberán descontaminarse con un desinfectante apropiado, como hipoclorito de sodio al 1 % y glutaraldehído al 2 % durante 10 minutos; se podrán utilizar otros desinfectantes equivalentes que estén disponibles en el centro de investigación, si son eficaces contra los 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 UX701 tendrá lugar únicamente dentro de un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni cultivos. Además, UX701 no tiene capacidad para infectar plantas ni microorganismos.

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

El personal cumplirá con la legislación nacional y los procedimientos institucionales relativos a la manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre la gestión de los incidentes relacionados con UX701 en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal que se incluyen en la documentación presentada. Se supervisará estrechamente a todos los pacientes para detectar reacciones adversas durante este ensayo clínico. Un comité independiente de vigilancia de datos (CIVD) externo será responsable de supervisar los datos de la seguridad durante el estudio UX701-CL301.

Bibliografía:

Bloom and Kerr. Parvoviruses (Part 2; Ch 22). Edited by Kerr et al. 2006

Jogler C, Hoffmann D, Theegarten D, Grunwald T, Uberla K, Wildner O.
Replication properties of human adenovirus in vivo and in cultures of primary cells from different animal species. J Virol. 2006;80(7):3549-3558.
doi:10.1128/JVI.80.7.3549-3558.2006

- 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,'
- Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, et al. (2006) Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 12: 342-347.
- Mingozzi, F. (2007) CD8+ T-cell responses to adeno-associated virus capsid in humans. *Nature Medicine* Volume 13, No. 4, 419-422
- Nathwani AC, Rosales C, McIntosh J, et al. (2011a) Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins. *Mol Ther* 19: 876-885.
- Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. (2014) Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 371: 1994-2004.
- Timpe JM, Verrill KC, Trempe JP. Effects of adeno-associated virus on adenovirus replication and gene expression during coinfection. *J Virol*. 2006;80(16):7807-7815. doi:10.1128/JVI.00198-06
- Wu, Z., H. Yang, and P. Colosi. 2010. 'Effect of genome size on AAV vector packaging', *Mol Ther*, 18: 80-6.