

PARTE 1 (DECISIÓN DEL CONSEJO 2002/813/CE)

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/18/05
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	26-Mar-2018
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico 19429, “Ensayo de fase I/II, abierto, de seguridad y de búsqueda de dosis de BAY 2599023 (DTX201), una transferencia génica del factor VIII humano con el dominio B eliminado -mediada por el virus adenoasociado (VAA) del serotipo hu37- en adultos con hemofilia A grave”
e) Período propuesto para la liberación:	Agosto 2018 – Marzo 2020

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Bayer AG D-51368 Leverkusen Alemania
-------------------------------------	--

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide	<input type="checkbox"/>	
	Virus ARN	<input type="checkbox"/>	
	Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Bacteria	<input type="checkbox"/>	
	Hongo	<input type="checkbox"/>	
	Animal	<input type="checkbox"/>	
	- mamíferos	<input type="checkbox"/>	
	- insectos	<input type="checkbox"/>	
	- peces	<input type="checkbox"/>	
	- otro animal	<input type="checkbox"/>	especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)			

<p>b) Identidad del OMG (género y especie) Género: Dependoparvovirus Especie: Virus adenoasociado de serotipo humano 37 (AAVhu37)</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>El AAV es un virus ADN monocatenario con una gran estabilidad genética, según pone de manifiesto la estrecha relación existente entre los genes rep y cap de distintos serotipos y genotipos del AAV. En relación con estos datos sobre homologías de secuencias, está el hecho de que el AAV utiliza una ADN polimerasa del huésped para la replicación viral que no muestra propensión a errores en comparación con las ARN polimerasas que emplean los virus ARN. En relación con la estabilidad genética, está la observación de que los episomas de ADN proviral de AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente la secuencia rep y cap canónica esperada de AAV2.</p> <p>En base a estas características del AAV natural, también cabe esperar que BAY 2599023 (DTX201) sea genéticamente muy estable. La secuencia del genoma del vector de BAY 2599023 (DTX201) se verifica mediante secuenciación directa.</p>

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: BG, DE, FR, GB, NL	

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:	

Utilice los siguientes códigos nacionales:

Austria AT; Bélgica BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Reino Unido GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Países Bajos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: EE.UU. - Número de la notificación: Protocolo n.º 1707-1646 del NIH	

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

BAY 2599023 (DTX201), el producto del ensayo, es un AAVhu37FVIII, es decir, un vector de AAVhu37 recombinante sin capacidad de replicación que contiene un genoma de ADN monocatenario que codifica una forma de FVIII humano bajo el control del promotor específico del hígado para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A.

No cabe esperar que la liberación de BAY 2599023 (DTX201), tal como se describe en esta solicitud, tenga un impacto ambiental adverso, por las siguientes razones:

- Ausencia de patogenicidad del virus parental: A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 90% de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV.
- OMG sin capacidad de replicación: BAY 2599023 (DTX201) es un vector de AAV recombinante no infeccioso que carece de todos los genes virales del AAV y no puede replicarse sin funciones auxiliares específicas del AAV y sin la actividad de un virus auxiliar. La replicación de BAY 2599023 (DTX201) solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por tres virus distintos (BAY 2599023 (DTX201), AAV natural y un virus auxiliar, como adenovirus humano o virus del herpes simple). El riesgo de que esto ocurra es insignificante.
- Riesgo mínimo de transmisión por diseminación del virus: Se ha comprobado que el ADN del vector de AAV se disemina en la saliva, orina, heces y semen de primates no humanos después de su administración sistémica. En general, se observó diseminación en los pacientes que recibieron una dosis única de 2×10^{11} a 2×10^{12} CG/kg de un vector de AAV recombinante en las heces, orina, saliva y semen durante un máximo de 10 a 50 días después de la administración del vector, con concentraciones máximas obtenidas en torno a dos días después de la administración ([Nathwani 2011](#), [Nathwani 2012](#), [Nathwani 2014](#)). La magnitud y la duración de la diseminación de BAY 2599023 (DTX201) se controlarán como parte del ensayo clínico propuesto. Sin embargo, dado que BAY 2599023 (DTX201) carece de capacidad de replicación, las partículas virales diseminadas no pueden multiplicarse y, por consiguiente, su dispersión se encuentra limitada de manera inherente. Además, los posibles riesgos de exposición a BAY 2599023 (DTX201) para los seres humanos están basados en la administración sistémica de BAY 2599023 (DTX201). Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de personas distintas de los sujetos que reciban BAY 2599023 (DTX201) como parte del ensayo no sería una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni problemas de seguridad para los seres humanos. Cabe esperar que la carga viral en orina y heces sea baja. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a

BAY 2599023 (DTX201) afecte a organismos no diana, ya sea de manera directa o indirecta. Así pues, el riesgo para los seres humanos y el medio ambiente asociado a la diseminación viral de BAY 2599023 (DTX201) es bajo o insignificante.

- Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: El riesgo de mutagénesis por inserción se considera bajo o insignificante, ya que la inmensa mayoría del ADN del vector de AAVr persiste en forma de episoma ($\geq 99,5\%$) en lugar de como ADN integrado. En ningún ensayo clínico de AAV hasta la fecha se han descrito casos de mutagénesis por inserción.
- Expresión del transgén específica del hígado: El estudio de toxicidad/biodistribución conforme a la BPL confirma el tropismo esperado del vector AAVhu37 por el hígado. BAY 2599023 (DTX201) codifica el gen del factor VIII cuya expresión se ve estimulada por un promotor específico del hígado encapsidado en un vector de AAVhu37. Por tanto, se considera que la expresión del transgén en células diferentes de los hepatocitos humanos es improbable.
- Riesgo mínimo asociado al transgén: El vector AAV codifica el gen del factor VIII humano. En el OMG no se han introducido genes que codifican toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que podrían ser potencialmente perjudiciales.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Virus ADN monocatenario
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: serotipo hu37
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: No procede

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"/>

<p>c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>

4. Hábitat natural del organismo

<p>a) Si es un microorganismo:</p> <p>Agua <input type="checkbox"/></p> <p>Suelo, en libertad <input type="checkbox"/></p> <p>Suelo, en simbiosis radiculares de plantas <input type="checkbox"/></p> <p>En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas <input type="checkbox"/></p> <p>En simbiosis con animales <input type="checkbox"/></p> <p>Otros, (especifíquense): En asociación con animales (huéspedes primates)</p>
<p>b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede.</p>

5.a) Técnicas de detección

<p>El AAV puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) con cebadores específicos del genoma viral.</p>

5.b) Técnicas de identificación

<p>El AAV puede identificarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) con cebadores específicos del genoma viral.</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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El AAV natural no es patógeno y no se ha clasificado según la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de septiembre de 2000 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es del 90%. En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico con pocas probabilidades de causar enfermedad en los seres humanos).</p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:</p> <p>humanos <input type="checkbox"/></p> <p>animales <input type="checkbox"/></p> <p>plantas <input type="checkbox"/></p> <p>otros <input type="checkbox"/></p>		
<p>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.</p>		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El AAV carece de capacidad de replicación, por lo que el tiempo de generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.			
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El AAV carece de capacidad de replicación, por lo que el tiempo de generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.			
c) Modo de reproducción	Sexual	No procede	Asexual No procede
d) Factores que afectan a la reproducción: La presencia de un virus auxiliar, como adenovirus o virus del herpes simple, favorece la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de viriones. En ausencia de un virus auxiliar, el AAV natural carece de capacidad de replicación. Hay que señalar que el OMG final, BAY 2599023 (DTX201), no tiene capacidad de replicación ni siquiera en presencia de un virus auxiliar debido a la eliminación de los genes virales rep y cap.			

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
(i) endosporas	<input type="checkbox"/>
(ii) quistes	<input type="checkbox"/>
(iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
(iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
(v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
(vi) huevos	<input type="checkbox"/>
(vii) pupas	<input type="checkbox"/>
(viii) larvas	<input type="checkbox"/>
(ix) otras (especifíquense)	El AAV no forma estructuras de supervivencia.
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: Los miembros de la familia de los parvovirus, como el AAV, son virus estables que pueden persistir en el ambiente durante períodos prolongados (del orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a 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 huésped.	

10.a) Vías de diseminación

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

10.b) Factores que afectan a la diseminación

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

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

El promotor, Bayer AG, no ha notificado modificaciones genéticas previas del virus parental (AAVhu37) en relación con su liberación 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) | <input type="checkbox"/> |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado pretendido de la modificación genética era generar un vector de AAV recombinante que contuviese un casete de expresión de FVIII humano para el tratamiento de pacientes con hemofilia A. BAY 2599023 (DTX201) contiene un ADN que codifica la proteína del FVIII humano. La expresión está inducida por un elemento potenciador específico del hígado y un promotor específico del hígado encapsulado en un vector de AAVhu37 sin capacidad de replicación. El estudio de toxicidad/biodistribución conforme a la BPL confirma el tropismo esperado del vector AAVhu37 por el hígado. Así pues, cabe esperar que la administración de BAY 2599023 (DTX201) dé lugar a la expresión del gen de hFVIII en el hígado de los sujetos del ensayo.

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

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

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

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

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector: pDTX.hFVIIIco SQ.201	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Bacterias, células de mamífero	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina, puromicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector El casete de expresión consta de un promotor y un potenciador específicos del hígado, un transgén de hFVIII flanqueado por repeticiones terminales invertidas (RTI) de AAV. Únicamente el casete de expresión de hFVIII está presente en el OMG final. Además, el vector contiene un origen bacteriano de replicación, el gen de la resistencia a kanamicina para permitir la propagación del plásmido en E. coli, y los genes de rep y cap de AAV para la amplificación y acondicionamiento del ADN del vector.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense)

Transfección de la estirpe celular estable productora con plásmido de expresión e infección por el adenovirus natural para inducir la producción de partículas de AAV recombinantes.

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 fragmento de inserción consta de un promotor y un potenciador específicos del hígado, un transgén de hFVIII y una señal de poliadenilación, flanqueada por repeticiones terminales invertidas (RTI) de AAV.

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

- Gen del factor VIII humano: *homo sapiens*
- Señal de poliadenilación: *homo sapiens*
- Promotor/potenciador específico del hígado: murino/ *homo sapiens*
- RTI: AAV

<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promotor y potenciador específicos del hígado: Incorporados con la intención de estimular una expresión del gen del hFVIII específica del hígado y de alto nivel. • Gen del hFVIII: Cabe esperar que la transferencia del gen del hFVIII resulte eficaz para tratar la hemofilia A, dado que dicha enfermedad está causada por mutaciones en este gen que afectan a la expresión o actividad de la proteína del factor VIII. • Señal de poliadenilación: Incorporada con la intención de proporcionar secuencias cis para una poliadenilación eficiente del ARNm del hFVIII. Este elemento actúa a modo de señal para un fenómeno de escisión específico en el extremo 3' del transcrito incipiente y la adición de una cola larga de poliadenilo. • RTI: Necesarias para la replicación y el acondicionamiento del genoma del vector en presencia de rep y cap. 	
<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): <input type="checkbox"/> Genoma de virus ADN monocatenario</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): Primates
ii) Familia (plantas): No procede
iii) Género: homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar: No procede
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 type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A: No procede

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese: El genoma viral de BAY 2599023 (DTX201) se ha modificado significativamente 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 y únicamente se han mantenido las secuencias RTI virales, que son secuencias de ADN no codificadoras (< 300 pb). Por tanto, BAY 2599023 (DTX201) no contiene genes virales naturales. El AAV natural requiere la presencia de un virus auxiliar, como adenovirus humano o virus del herpes simple, para replicarse. La replicación de BAY 2599023 (DTX201) requeriría la presencia del AAV natural además de la de un virus auxiliar. La probabilidad de que esto ocurra es extremadamente baja.

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?
 Sí No No se sabe

Especifíquese:
 Como la replicación de BAY 2599023 (DTX201) solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por tres virus distintos (BAY 2599023 (DTX201), AAV natural y un virus auxiliar, como adenovirus humano o virus del herpes simple), la probabilidad de diseminación es menor que la del AAV natural.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?
 Sí No No se sabe

Especifíquese:
 No se conocen efectos patógenos del AAV natural en seres humanos. No cabe esperar que la introducción del casete de expresión de hFVIII favorezca la aparición de patogenicidad. Por tanto, ni el AAV natural ni BAY 2599023 (DTX201) son patógenos ni se espera que lo sean.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

AAV es un virus ADN monocatenario que tiene gran estabilidad genética; basándose en ello, también se espera que BAY 2599023 (DTX201) sea genéticamente estable. La integridad del casete de expresión de hFVIII se confirmará mediante secuenciación directa.

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

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

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

BAY 2599023 (DTX201) puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: BAY 2599023 (DTX201) se puede identificar mediante qPCR.

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación es llevar a cabo el ensayo clínico 19429 (EudraCT. 2017-000806-39), un ensayo de fase I/II, abierto, de seguridad y de búsqueda de dosis de BAY 2599023 (DTX201), una transferencia génica del factor VIII humano con el dominio B eliminado -mediada por el virus adenoasociado (VAA) del serotipo hu37- en adultos con hemofilia A grave.

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: El hábitat natural del AAV serotipo hu37 natural son células huésped de primates. BAY 2599023 (DTX201) se administrará a seres humanos en el contexto del ensayo clínico 19429.	

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

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

Centro 1:
Complejo Hospitalario Regional de Málaga
Avenida de Carlos Haya, s/n
29010 Málaga

Centro 2:
Hospital Universitario Central de Asturias
Avenida Roma, s/n
33011 Oviedo
Asturias

Centro 3:
Hospital de la Santa Creu I Sant Pau
C/ Mas Casanovas, 90
08041 Barcelona

<p>Centro 4: Hospital Universitari Vall d'Hebrón Pg. Vall d'Hebron, 119-129 08035 Barcelona</p> <p>Centro 5: Hospital Universitario La Paz Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid</p> <p>Centro 6: Hospital Universitari I Politècnic La Fe Avenida de Fernando Abril Martorell, 106 46026 Valencia</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 BAY 2599023 (DTX201) 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 BAY 2599023 (DTX201) 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: No procede. BAY 2599023 (DTX201) se administrará en una única infusión intravenosa en un entorno hospitalario. Por tanto, no cabe prever que entre en contacto con biotipos reconocidos ni zonas protegidas.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: La administración de BAY 2599023 (DTX201) tendrá lugar únicamente en 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

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La dosis se basará en el peso corporal del paciente. Dependiendo de la cohorte de dosis, se calcula que podrá administrarse una cantidad total aproximada de 4×10^{14} – $1,6 \times 10^{15}$ CG de BAY 2599023 (DTX201) a cada paciente de España (cálculo basado en la suposición de un peso corporal de 80 kg en un paciente varón medio).</p>
<p>b) Duración de la operación: La duración del ensayo en cada sujeto se define como el tiempo transcurrido entre la fecha de obtención del consentimiento informado por escrito firmado y la visita de la semana 52.</p>

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

BAY 2599023 (DTX201) será conservado, preparado y administrado por profesionales médicos cualificados, en un entorno hospitalario y únicamente a pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el ensayo clínico 19429. Una vez finalizado el recuento de la medicación del ensayo, los viales tendrán que descontaminarse conforme a la práctica del centro. Los viales usados y sin usar de BAY 2599023 (DTX201) se conservarán en el centro del ensayo hasta que el monitor de investigación clínica (CRA) proceda al recuento de la medicación del ensayo. Todos los viales no utilizados tendrán que conservarse en las condiciones de conservación exigidas (≤ -60 °C); los viales usados/parcialmente usados se podrán conservar a temperatura ambiente. Los viales no utilizados y utilizados/parcialmente utilizados se podrán desechar en el centro siguiendo las normas locales solo después de que el CRA realice el recuento y dé su aprobación.

BAY 2599023 (DTX201) es un producto en investigación (PEI) fabricado y distribuido 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 producto para administración a seres humanos de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico. Además, se utilizará conforme al protocolo del ensayo clínico aprobado por las autoridades sanitarias y comités de ética del país en el que vaya a realizarse el ensayo. Por este motivo, la cadena de suministro del PEI y su gestión en el centro están reguladas en el contexto de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes locales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y destrucción del PEI. En el Manual de Farmacia del ensayo y el material de formación facilitado a los centros se proporcionan instrucciones sobre el uso, conservación y destrucción del PEI al personal de farmacia y clínico. También incluirán instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta la contabilidad final y su destrucción. Además, se describen los procesos necesarios para gestionar y documentar las desviaciones, como las desviaciones de la temperatura, y se transfiere, al personal cualificado del centro en el envío de medicamentos, las reclamaciones técnicas notificadas para el producto. Los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente del OMG y los riesgos para el personal, en caso de que se produzca una alteración de la integridad del envase y/o la conservación o un vertido accidental en el centro o durante el transporte o conservación, se consideran insignificantes. El OMG será manipulado exclusivamente por el personal cualificado designado y, en caso de que se produzca un derrame, el producto no es patógeno y carece de capacidad de replicación, lo que limita la dispersión y los riesgos para el ambiente o el personal.

Los vectores de AAV recombinantes carecen de capacidad de replicación y no cabe esperar que supongan un riesgo de transmisión. Sin embargo, a fin de evitar una posible exposición de las parejas sexuales, los pacientes que participen en el ensayo clínico 19429 tendrán que utilizar métodos anticonceptivos de barrera desde el momento de la administración del fármaco del ensayo hasta la visita de seguimiento 12 semanas después de dicha administración.

Las muestras de semen se obtendrán como se detalla en el protocolo clínico, y se exigirá a los pacientes que usen métodos anticonceptivos de doble barrera hasta que se lo indiquen los investigadores principales.

Las terapias génicas basadas en virus pueden obtenerse a partir de virus o bacterias infecciosos. Aunque los AAVr no son infecciosos, son eliminados por las personas mediante diseminación. Para reducir al mínimo el riesgo de exposición al virus diseminado, los pacientes recibirán BAY 2599023 (DTX201) mediante una única infusión IV en un entorno ambulatorio y solo serán dados de alta al menos 8 horas después de la administración de BAY 2599023 (DTX201), lo que limita la probabilidad de exposición de familiares. Se obtendrán muestras de heces, saliva, orina, plasma y semen con los intervalos de tiempo especificados, hasta la desaparición del virus, y los pacientes tendrán que utilizar métodos anticonceptivos de doble barrera desde el momento de la administración del fármaco del ensayo hasta que se lo indiquen los investigadores.

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

No procede. La administración de BAY 2599023 (DTX201) se realizará exclusivamente 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

BAY 2599023 (DTX201) no se ha liberado al 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 objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates

ii) Familia (plantas): No procede

iii) Género: Homo

iv) Especie: sapiens

v) Subespecies: No procede

vi) Cepa: No procede

vii) Cultivar/Línea de reproducción: No procede

viii) Patovar: No procede

ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

BAY 2599023 (DTX201) codifica el gen del factor VIII humano cuya expresión se ve estimulada por un potenciador y un promotor específicos del hígado encapsidados en un vector de AAVhu37. El estudio de toxicidad/biodistribución conforme a la BPL confirma el tropismo esperado del vector AAVhu37 por el hígado. Así pues, cabe esperar que la administración de BAY 2599023 (DTX201) dé lugar a la expresión del gen de hFVIII en el hígado de los sujetos del ensayo. Cabe esperar que la transferencia del gen del hFVIII resulte eficaz para tratar la hemofilia A, dado que dicha enfermedad está causada por mutaciones en este gen que afectan a la expresión o actividad de la proteína del factor VIII.

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

No se expondrá a personas distintas de los sujetos tratados con el medicamento a concentraciones de BAY 2599023 (DTX201) que puedan representar un posible riesgo. Los posibles riesgos de exposición a BAY 2599023 (DTX201) están basados en la administración sistémica de BAY 2599023 (DTX201). Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de personas distintas de los sujetos que reciban BAY 2599023 (DTX201) como parte del ensayo no sería una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni posibles riesgos de seguridad para los seres humanos. Dado que BAY 2599023 (DTX201) también carece de capacidad de replicación, cabe esperar una eliminación rápida del vector de cualquier organismo no diana sin causar ningún efecto perjudicial. Además, la expresión del transgén se ha diseñado para que tenga lugar exclusivamente en los hepatocitos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a BAY 2599023 (DTX201) afecte a organismos no diana, ya sea de manera directa o indirecta.

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

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: Dado que BAY 2599023 (DTX201) es incapaz de replicarse, no puede producirse selección posterior a la liberación.		

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

Dado que BAY 2599023 (DTX201) es incapaz de replicarse, no cabe esperar que se disemine al ambiente en un grado significativo ni que se establezca en ningún ecosistema.

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

No procede

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Cabe esperar que el genoma viral de BAY 2599023 (DTX201) se transfiera a los hepatocitos presentes en el hígado de los pacientes incluidos en el ensayo 19429. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas de vector BAY 2599023 (DTX201) presentes en el interior de las células de los sujetos sean episómicos, en lugar de quedar integrados en el ADN de las células huésped. Dado que BAY 2599023 (DTX201) carece de capacidad de replicación, y únicamente cabe prever que se disemine a los fluidos corporales de los sujetos del ensayo en un grado limitado, se considera improbable la transmisión y transferencia génica a organismos distintos de los sujetos del ensayo.
b) De otros organismos al OMG: La eliminación del 94% del ADN viral disminuye la probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que podría dar lugar a variantes del OMG.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:
Aunque la recombinación entre BAY 2599023 (DTX201) y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga el casete de expresión de hFVIII y los genes rep y cap de AAV sigue siendo una posibilidad teórica, una molécula de este tipo, aunque se generara en una célula, no podría replicarse a menos que también hubiera presencia de un adenovirus o virus herpes auxiliar. Por otro lado, este genoma híbrido sería demasiado grande para acondicionar el ADN híbrido en una partícula de AAV. Se sabe que el AAV posee un límite de acondicionamiento de unas 5 kb (Wu 2010) y sería previsible que una molécula híbrida que contuviera los genes rep-cap más el casete de expresión de hFVIII superara este límite. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica de AAV natural a BAY 2599023 (DTX201) 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 BAY 2599023 (DTX201).

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

No se conoce ni cabe prever que BAY 2599023 (DTX201) pueda influir en procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La diseminación del virus se vigilará estrechamente en el ensayo 19429. Otros métodos para vigilar los efectos de BAY 2599023 (DTX201) consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de BAY 2599023 (DTX201) en fluidos corporales tras la administración de BAY 2599023 (DTX201) se determinará mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).

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

La transferencia del casete de expresión del factor VIII a los sujetos del ensayo se detectará evaluando la actividad del factor VIII, para lo cual se utilizarán interpretaciones clínicas adecuadas.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede; únicamente se utilizarán técnicas de vigilancia en relación con la diseminación del virus a fluidos corporales de los pacientes.

5. Duración del seguimiento

La diseminación del virus se evaluará hasta que se obtengan resultados negativos o por debajo del límite de cuantificación en al menos tres ocasiones consecutivas. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y eficacia durante todo el ensayo según se describe en el protocolo del ensayo.

6. Frecuencia del seguimiento

La diseminación del virus se evaluará hasta que se obtengan resultados negativos o por debajo del límite de cuantificación en al menos tres ocasiones consecutivas. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y eficacia durante todo el ensayo según se describe en el protocolo del ensayo.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies contaminadas con BAY 2599023 (DTX201) se desinfectarán de acuerdo con las normas locales y los procedimientos del centro relacionados con el tratamiento de sustancias biológicas peligrosas y utilizando un desinfectante eficaz contra AAV (p. ej., hipoclorito sódico al 1%, glutaraldehído al 2% o dodecilsulfato sódico al 0,25%).

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los materiales desechables que entren en contacto con BAY 2599023 (DTX201) deberán desecharse de acuerdo con las prácticas y normas de cada centro en materia de eliminación y descontaminación de residuos biológicos peligrosos. En general, los materiales desechables se desecharán en recipientes para objetos punzantes o bolsas para materiales biológicos peligrosos y se descontaminarán mediante autoclave, incineración o ambos. El material no desechable se descontaminará de acuerdo con las prácticas y procedimientos del centro, por ejemplo, mediante tratamiento con un desinfectante adecuado y/o con autoclave. Los viales usados y sin usar de BAY 2599023 (DTX201) se conservarán en el centro del ensayo hasta que el CRA proceda al recuento de la medicación del ensayo. Todos los viales no utilizados tendrán que conservarse en las condiciones

de conservación exigidas (≤ -60 °C); los viales usados/parcialmente usados se podrán conservar a temperatura ambiente. Los viales no utilizados y utilizados/parcialmente utilizados se podrán desechar en el centro siguiendo las normas locales sólo después de que el CRA realice el recuento y de su aprobación.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se prevén los siguientes tipos de residuos:

- Viales de vidrio que contengan BAY 2599023 (DTX201). El número de viales de BAY 2599023 (DTX201) necesarios por paciente dependerá de la cohorte de dosis y del peso corporal del paciente.
- Materiales utilizados en la preparación y administración del fármaco del ensayo, por ejemplo, bolsa de solución salina, equipo de administración IV, jeringas y agujas.
- Equipo de protección personal, por ejemplo, guantes.

3(b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales desechables que entren en contacto con BAY 2599023 (DTX201) deberán desecharse de acuerdo con las prácticas y normas 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 residuos líquidos se descontaminarán y desecharán según las prácticas del centro.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

En caso de que se libere accidentalmente el contenido de un vial/viales de BAY 2599023 (DTX201) o del producto para infusión diluido y que entre en contacto con materiales de transporte o superficies de la farmacia u hospital, el vertido deberá descontaminarse y eliminarse de acuerdo con a las prácticas del centro. Los desinfectantes eficaces contra el AAV son hipoclorito sódico al 1%, glutaraldehído al 2% y dodecilsulfato sódico al 0,25%.

BAY 2599023 (DTX201) se conserva en viales de vidrio. Se advertirá al personal de que tenga precaución al manipular los viales y de que reduzca al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos de cada centro. En caso de contacto accidental de BAY 2599023 (DTX201) con la piel, los ojos o la ropa, la zona afectada se lavará con una cantidad abundante de agua y el personal seguirá los procedimientos del centro para la gestión de material biológico peligroso.

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

Toda superficie expuesta al OMG se desinfectará con un desinfectante adecuado de acuerdo con las leyes locales y las políticas y procedimientos del centro. Los desinfectantes eficaces contra el AAV son hipoclorito sódico al 1%, glutaraldehído al 2% y dodecilsulfato sódico al 0,25%.

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 BAY 2599023 (DTX201) tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni cultivos. Además, BAY 2599023 (DTX201) no es capaz de infectar a plantas ni microbios.

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

El personal respetará la legislación local y los procedimientos del centro en materia de manipulación y eliminación de organismos modificados genéticamente. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre el tratamiento de los incidentes relacionados con BAY 2599023 (DTX201) en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal incluidas en esta presentación. Se vigilará estrechamente a todos los pacientes para detectar reacciones adversas durante el ensayo. Un comité de vigilancia de los datos (CVD) independiente se encargará de vigilar los datos de seguridad de este ensayo. El CVD podrá recomendar, en cualquier momento, que se modifique o interrumpa el ensayo prematuramente por problemas de seguridad basándose en los análisis de los datos.

Bibliografía

Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo sobre la liberación deliberada en el ambiente de organismos modificados genéticamente.

Directiva del Consejo Europeo 90/679/CEE de 26 de noviembre de 1990 sobre la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el trabajo.

Nathwani AC, Rosales C, McIntosh J, et al. 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.* 2011;19(5):876-85.

Nathwani AC, Tuddenham EG, Ranqarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2012;365(25):2357-65.

Nathwani ACV, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1994-2004.

Wu Z, Yang H, Colosi P. Effect of genome size on AAV vector packaging. *Mol Ther.* 2010 Jan;18(1):80-6.