

**DIMENSION THERAPEUTICS**

**DTX301**

**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**

## Índice

|    |   |    |
|----|---|----|
| A. | Información de carácter general.....  | 1  |
| B. | Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG .....   | 4  |
| C. | Información sobre la modificación genética .....  | 9  |
| D. | Información sobre el organismo o los organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)..... | 12 |
| E. | Información sobre el organismo modificado genéticamente .....   | 14 |
| F. | Información sobre la liberación.....  | 16 |
| G. | Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este .....                      | 19 |
| H. | Información sobre el seguimiento .....  | 22 |
| I. | Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos.....                              | 23 |
| J. | Información sobre planes de actuación en caso de emergencia .....   | 24 |

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**

*Para marcar una o varias posibilidades, ponga cruces (x o X) en el espacio facilitado al efecto como (.).*

**A. Información de carácter general:**

1. Detalles de la notificación

|  |   |
|--|---|
| a) Estado miembro de la notificación:            | España  |
| b) Número de la notificación:                    | <b>B/ES/16/08</b>   |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | 25/08/2016  |
| d) Título del proyecto:                          | Estudio clínico 301OTC01, “Estudio de fase 1/2, abierto, de seguridad y determinación de dosis de la transferencia del gen de la ornitina transcarbamilasa (OTC) humana mediada por el virus adenoasociado (AAV) de serotipo 8 (AAV8) en adultos con deficiencia de OTC de comienzo tardío” |
| e) Período propuesto para la liberación:         | Febrero de 2017-Agosto de 2018  |

2. Notificador

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Nombre de la institución o empresa: | Dimension Therapeutics, Inc.<br>840 Memorial Drive<br>Cambridge, MA 02139<br>Estados Unidos |
|-------------------------------------|---|

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"/>            |

|   |  |
|---|--|
| <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>  | <p>- peces <input type="checkbox"/></p> <p>- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> |
| <p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>Género: Dependoparvovirus<br/>Especie: Virus adenoasociado de serotipo 8 (AAV8)</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 un elevado grado de estabilidad genética, según pone de manifiesto la estrecha relación existente entre los genes rep y cap de distintos serotipos y genotipos del AAV. En respaldo de estos datos sobre homologías de secuencias está el hecho de que el AAV utiliza una ADN polimerasa del huésped para la replicación vírica que no muestra propensión a los errores en comparación con las ARN polimerasas que emplean los virus ARN. En apoyo de la estabilidad genética está la observación de que los episomas de ADN provírico de AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente la secuencia rep y cap canónica esperada de AAV2. A tenor de estas características del AAV natural, también cabe esperar que DTX301 sea muy estable desde el punto de vista genético. La secuencia del genoma del vector DTX301 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: FR, GB |                             |

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"/> |
| <p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos y Canadá</li> <li>- Número de la notificación: Reunión n.º 146 del RAC del NIH, Protocolo n.º 1604-1520</li> </ul> |                             |

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

DTX301, el producto del estudio, es AAV8OTC, un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 (AAV8) recombinante, autocomplementario y sin capacidad de replicación que codifica la ornitina transcarbamilasa (OTC) humana para el tratamiento de los pacientes con deficiencia de OTC.

No cabe esperar que la liberación de DTX301, 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: DTX301 es un vector de AAV recombinante no infeccioso que carece de todos los genes víricos del AAV y no puede replicarse sin funciones auxiliares específicas del AAV y sin la actividad de un virus colaborador. La replicación de DTX301 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por tres virus distintos (DTX301, AAV natural y un virus colaborador, 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 por la saliva, orina y heces de primates no humanos después de su administración sistémica. La magnitud y duración de la diseminación de DTX301 se controlarán como parte del ensayo clínico propuesto. Sin embargo, dado que DTX301 carece de capacidad de replicación, las partículas víricas diseminadas no pueden multiplicarse y, por consiguiente, su dispersión se encuentra limitada de manera inherente. Además, los posibles riesgos de exposición a DTX301 para los seres humanos están basados en la administración sistémica de DTX301. Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de personas distintas de los sujetos que reciban DTX301 como parte del estudio 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 DTX301 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 vírica de DTX301 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.

- Expresión del transgén específica del hígado: el AAV de serotipo 8, como AAV de clado E, muestra un tropismo intenso por el hígado y produce una transducción hepática sumamente eficiente cuando se administra por vía intravenosa. DTX301 codifica el gen OTC cuya expresión se ve estimulada por un potenciador y un promotor específicos del hígado encapsidados en un vector de AAV8. Por tanto, se considera que la expresión del transgén en células diferentes de los hepatocitos humanos es improbable.
- Riesgo mínimo asociado al transgén: el gen OTC codifica el gen de la OTC humana. En el OMG no se han introducido genes de 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:

(seleccione uno)

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):<br>Virus ADN monocatenario |
| ii) Género:<br>Dependoparvovirus                                 |
| iii) Especie:<br>Virus adenoasociado                             |
| iv) Subespecie:<br>No procede                                    |
| v) Cepa:<br>serotipo 8   |
| vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):<br>No procede        |
| vii) Nombre vulgar:<br>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 type="checkbox"/>   |   |
| En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: |   |
| Atlántico  | <input checked="" type="checkbox"/>                             |
| Mediterráneo   | <input checked="" type="checkbox"/>                             |
| Boreal   | <input checked="" type="checkbox"/>                             |
| Alpino   | <input checked="" type="checkbox"/>                             |
| Continental  | <input checked="" type="checkbox"/>                             |
| Macaronésico   | <input checked="" type="checkbox"/>                             |
| ii) No   | <input type="checkbox"/>  |

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

#### 4. Hábitat natural del organismo

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

#### 5.a) Técnicas de detección

|   |
|---|
| El AAV puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPC) con cebadores específicos del genoma vírico. |
|---|

#### 5.b) Técnicas de identificación

|  |
|--|
| El AAV puede identificarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPC) con cebadores específicos del genoma vírico. |
|--|

#### 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"/> |
|-----------------------------|--|

En caso afirmativo, especifíquese:

El AAV no es patógeno y no se ha clasificado de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa 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 comunes 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 que es improbable que cause enfermedad en los seres humanos).

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

|   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/>   | No <input checked="" type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo  |  |                                     |
| a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:  |  |                                     |
| humanos   | <input type="checkbox"/>               |                                     |
| animales  | <input type="checkbox"/>               |                                     |
| plantas   | <input type="checkbox"/>               |                                     |
| otros   | <input type="checkbox"/>               |                                     |
| b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. |  |                                     |

8. Información sobre reproducción

|  |
|--|
| a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: 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 colaborador.   |
| 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 colaborador.   |
| c) Modo de reproducción  |
| Sexual No procede      Asexual No procede  |
| d) Factores que afectan a la reproducción:<br>La presencia de un virus colaborador, como adenovirus o virus del herpes simple, favorece la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de viriones. En ausencia de un virus colaborador, el AAV natural carece de capacidad de replicación. Hay que señalar que el OMG final, DTX301, no tiene capacidad de replicación ni siquiera en presencia de un virus colaborador debido a la eliminación de los genes víricos 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)   | <input type="checkbox"/>                      |
|   | El AAV no forma estructuras de supervivencia. |
| b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia   |   |
| 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 colaborador (por ejemplo, adenovirus o virus del herpes simple). |
|---|

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

El promotor, Dimension Therapeutics, no ha notificado modificaciones genéticas previas del virus parental (AAV8) 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 que pretendía obtenerse con la modificación genética consistía en generar un vector de AAV recombinante que contuviera un casete de expresión de OTC humana para tratar a los pacientes con deficiencia de OTC. DTX301 codifica el gen OTC cuya expresión se ve estimulada por un potenciador y un promotor específicos del hígado encapsidados en un vector de AAV8. AAV8, como AAV de clado E, muestra un tropismo intenso por el hígado y produce una transducción hepática sumamente eficiente cuando se administra por vía intravenosa. Así pues, cabe esperar que la administración de DTX301 dé lugar a la expresión del gen OTC en el hígado de los sujetos del estudio.

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

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

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

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

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

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| a) Tipo de vector   |                                     |
| plásmido  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| bacteriófago  | <input type="checkbox"/>            |
| virus   | <input type="checkbox"/>            |
| cósmido   | <input type="checkbox"/>            |
| Elemento de transposición   | <input type="checkbox"/>            |
| Otros (especifíquense):   | <input type="checkbox"/>            |
| b) Identidad del vector:<br>pDTX.hOTCco.301   |                                     |
| c) Gama de organismos huéspedes del vector:<br>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:<br>Kanamicina   |                                     |
| e) Fragmentos constituyentes del vector<br>pDTX.hOTCco.301 contiene el casete de expresión de OTC. El casete de expresión consta de un promotor y un potenciador específicos del hígado, un transgén OTC con optimización codónica y una señal de poliadenilación, flanqueada por repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV. Únicamente el casete de expresión de OTC está presente en el OMG final. Además, el vector contiene un origen bacteriano de replicación y el gen que confiere resistencia a la kanamicina para permitir la propagación del plásmido en <i>E. coli</i> . |                                     |
| f) Método de introducción del vector en el organismo receptor   |                                     |
| i) transformación   | <input type="checkbox"/>            |
| ii) electroporación   | <input type="checkbox"/>            |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| iii) macroinyección   | <input type="checkbox"/> |
| iv) microinyección  | <input type="checkbox"/> |
| v) infección  | <input type="checkbox"/> |
| vi) otros, (especifíquense)<br>Transfección triple de las células de acondicionamiento con pDTX.hOTCco.301 y dos plásmidos colaboradores, lo que da lugar a 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          | <input type="checkbox"/> |
| ii) microinyección         | <input type="checkbox"/> |
| iii) macroencapsulación    | <input type="checkbox"/> |
| iv) macroinyección         | <input type="checkbox"/> |
| v) otros, (especifíquense) |                          |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

|  |
|--|
| <p>a) Composición del fragmento de inserción:<br/>El fragmento de inserción consta de un promotor y un potenciador específicos del hígado, un transgén OTC con optimización codónica y una señal de poliadenilación, flanqueada por repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV.</p>             |
| <p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promotor y potenciador específicos del hígado: <i>homo sapiens</i></li> <li>• Gen OTC: <i>homo sapiens</i></li> <li>• Señal de poliadenilación: SV40</li> <li>• ITR: AAV</li> </ul> |

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

- Promotor y potenciador específicos del hígado: incorporados con la intención de estimular una expresión del gen OTC específica del hígado y de alto nivel.
- Gen OTC: Cabe esperar que la transferencia del gen de la OTC resulte eficaz para tratar la deficiencia de OTC, dado que dicha enfermedad está causada por mutaciones en este gen que afectan a la expresión o actividad de la proteína OTC.
- Señal de poliadenilación: incorporada con la intención de proporcionar secuencias cis para una poliadenilación eficiente del ARNm de la OTC. 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.
- ITR: necesarias para la replicación y acondicionamiento del genoma del vector.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): genoma de virus ADN monocatenario

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

Sí  No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| Viroide     | <input type="checkbox"/>            |
| Virus ARN   | <input type="checkbox"/>            |
| Virus ADN   | <input type="checkbox"/>            |
| Bacteria    | <input type="checkbox"/>            |
| Hongo       | <input type="checkbox"/>            |
| Animal      | <input type="checkbox"/>            |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| - insectos              | <input type="checkbox"/>                                     |
| - peces                 | <input type="checkbox"/>                                     |
| - otro animal           | <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): |
| Otros ( especifiquense) |  |

2. Nombre completo

|  |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales):<br>Primates  |
| ii) Familia (plantas):<br>No procede               |
| iii) Género:<br>homo                               |
| iv) Especie:<br>sapiens                            |
| v) Subespecie:<br>No procede                       |
| vi) Cepa:<br>No procede                            |
| vii) Cultivar/línea de reproducción:<br>No procede |
| viii) Patovar:<br>No procede                       |
| ix) Nombre vulgar:<br>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"/>       | <input type="checkbox"/>            |
|  | animales <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>            |
|  | plantas <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/>            |
|  | otros <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>            |
| (b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo? |  |                                     |
| Sí <input type="checkbox"/>  | No <input type="checkbox"/>            | No se sabe <input type="checkbox"/> |

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:

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

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

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

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

**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?<br>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/><br><br>Especifíquese |
| b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?<br>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <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:  
DTX301 puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:  
DTX301 puede identificarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc).

**F. Información sobre la liberación**

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

301OTC01 es un estudio de fase 1/2, abierto, multicéntrico, de un solo grupo, de seguridad y determinación de dosis de DTX301 en adultos con deficiencia de OTC de comienzo tardío. El objetivo principal del estudio consiste en determinar la seguridad de dosis IV únicas de DTX301. Uno de los objetivos secundarios fundamentales del estudio es identificar la dosis biológica óptima (DBO) de DTX301.

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:<br>El hábitat natural del AAV8 natural son células huésped de primates. DTX301 se administrará a seres humanos en el contexto del estudio clínico 301OTC01. |  |

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

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

Centro 1:  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Travesía Da Choupana s/n.  
15706 Santiago de Compostela (A Coruña)

Centro 2:  
Hospital Universitario Cruces  
Plaza de Cruces 12

|  |
|--|
| 48903 Barakaldo (Vizcaya)  |
| <p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</p> <p>(i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque DTX301 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico.</p> <p>(ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): No procede. No puede definirse un tamaño específico del lugar de liberación porque DTX301 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:<br/>No procede. DTX301 se administrará en una infusión IV única en un entorno hospitalario. Por tanto, no cabe prever que entre en contacto con biotipos reconocidos ni zonas protegidas.</p>  |
| <p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:<br/>La administración de DTX301 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:<br/>La dosis se basará en el peso corporal del paciente. Se calcula que podrá administrarse una cantidad total aproximada de <math>10^{14} - 10^{15}</math> CG de DTX301 a los pacientes de España.</p>   |
| <p>b) Duración de la operación:<br/>La duración del estudio 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>  |
| <p>(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:<br/>DTX301 será conservado, preparado y administrado por parte de profesionales médicos cualificados, en un entorno hospitalario y únicamente a pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el estudio clínico 301OTC01. El personal seguirá las normas en materia de residuos y eliminación de acuerdo con las disposiciones de cada centro para eliminar los consumibles utilizados en la preparación y administración del OMG. Cuando así se permita, los viales usados y sin usar de DTX301 se conservarán en el centro del estudio hasta que el monitor de investigación clínica (CRA, PPD) proceda a la contabilidad de la medicación del estudio. En caso de que no se permita la destrucción en el centro, los viales sin usar se devolverán al centro de fabricación que haya distribuido el producto de acuerdo con los requisitos habituales en relación con el MEI y según se indica en el Manual de Farmacia.<br/>DTX301 es un medicamento en investigación (MEI) fabricado y distribuido por una persona cualificada (PC) en Europa, 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</p> |

estudio clínico. Además, se utiliza y está aprobado de conformidad con el protocolo del estudio clínico por las autoridades sanitarias y comités de ética del país en el que vaya a realizarse el estudio. Por este motivo, la cadena de suministro del MEI y su gestión en el centro están regulados en el contexto de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes locales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y devolución del MEI. En el Manual de Farmacia del estudio y el material de formación facilitado a los centros se proporcionan instrucciones sobre el uso, conservación y destrucción del MEI al personal de farmacia y clínico. También incluye instrucciones para documentar el control del MEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta la contabilidad final y su destrucción o devolución. Además, se describen los procesos necesarios para gestionar y documentar las desviaciones, como las desviaciones de la temperatura, y personal cualificado en el envío de medicamentos trasladará a los centros 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 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 estudio clínico 301OTC01 tendrán que utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante un período de 52 semanas después de la administración en el ensayo clínico (véase el apartado 4.1 del protocolo del estudio).

Los pacientes recibirán DTX301 mediante una infusión IV única en un entorno clínico y solo serán dados de alta 24 horas después de la administración de DTX301, lo que limita la probabilidad de exposición de familiares. Además, en este estudio se evaluará la diseminación del vector vírico. Ello indicará el momento en que cese la diseminación del vector en orina, saliva y heces. Dado que DTX301 carece de capacidad de replicación, las partículas víricas diseminadas no pueden multiplicarse; por consiguiente, la dispersión del OMG se encuentra limitada de manera inherente.

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

No procede. La administración de DTX301 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

DTX301 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):<br>Primates  |
| ii) Familia (plantas):<br>No procede               |
| iii) Género:<br>homo                               |
| iv) Especie:<br>sapiens                            |
| v) Subespecies:<br>No procede                      |
| vi) Cepa:<br>No procede                            |
| vii) Cultivar/Línea de reproducción:<br>No procede |
| viii) Patovar:<br>No procede                       |
| ix) Nombre vulgar:<br>Ser humano                   |

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

DTX301 codifica el gen OTC cuya expresión se ve estimulada por un potenciador y un promotor específicos del hígado encapsidados en un vector de AAV8. AAV8, como AAV de clado E, muestra un tropismo intenso por el hígado y produce una transducción hepática sumamente eficiente cuando se administra por vía intravenosa. Así pues, cabe esperar que la administración de DTX301 dé lugar a la expresión del gen OTC en el hígado de los sujetos del estudio. Cabe esperar que la transferencia del gen de la OTC resulte eficaz para tratar la deficiencia de OTC, dado que dicha enfermedad está causada por mutaciones en este gen que afectan a la expresión o actividad de la proteína OTC.

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 DTX301 que puedan representar un posible riesgo. Los posibles riesgos de exposición a DTX301 están basados en la administración sistémica de DTX301. Una exposición mínima, como la exposición ambiental, de personas distintas de los sujetos que reciban DTX301 como parte del estudio no sería una dosis suficiente para representar una expresión génica significativa ni posibles riesgos de seguridad para los seres humanos. Dado que DTX301 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 DTX301 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:<br>Dado que DTX301 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 DTX301 es incapaz de replicarse, no cabe esperar que se disemine al ambiente en un grado significativo ni que se establezca en ningún ecosistema.

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

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:  
Cabe esperar que el genoma vírico DTX301 se transfiera a los hepatocitos presentes en el hígado de los pacientes incluidos en el estudio 301OTC01. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas de vector DTX301 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 DTX301 carece de capacidad de replicación, y únicamente cabe prever que se disemine a los líquidos corporales de los sujetos del estudio en un grado limitado, se considera improbable la transmisión y transferencia génica a organismos distintos de los sujetos del estudio.

b) De otros organismos al OMG:

La eliminación del 94% del ADN vírico 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 DTX301 y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga el casete de expresión de OTC 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 colaborador. 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 OTC superara este límite. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica de AAV natural a DTX301 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 DTX301.

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

No se conoce ni cabe prever que DTX301 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 estudio 301OTC01. Otros métodos para vigilar los efectos de DTX301 consisten en evaluaciones de la seguridad y eficacia.

### 2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de DTX301 en líquidos corporales tras la administración de DTX301 se determinará mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc).

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

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

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

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

### 5. Duración del seguimiento

La diseminación del virus se evaluará hasta que se obtengan resultados negativos en al menos tres ocasiones consecutivas con dos matrices muestra independientes. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y eficacia durante todo el estudio según se describe en el protocolo del estudio.

### 6. Frecuencia del seguimiento

La diseminación del virus se evaluará hasta que se obtengan resultados negativos en al menos tres ocasiones consecutivas con dos matrices muestra independientes. Se realizarán evaluaciones de la seguridad y eficacia durante todo el estudio según se describe en el protocolo del estudio.

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

### **1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

Todas las superficies contaminadas con DTX301 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 (por ejemplo, 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 el producto en investigación 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 o con autoclave.

Cuando así se permita, los viales usados y sin usar de DTX301 se conservarán en el centro del estudio hasta que el monitor de investigación clínica proceda a la contabilidad de la medicación del estudio. En caso de que no se permita la destrucción en el centro, los viales sin usar se devolverán al centro de fabricación que haya distribuido el producto de acuerdo con los requisitos habituales en relación con el MEI y según se indica en el Manual de Farmacia.

### **3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos**

Se prevén los siguientes tipos de residuos:

- Viales de vidrio que contienen DTX301. El número de viales de DTX301 necesarios por paciente dependerá de la cohorte de dosis y del peso corporal del paciente.
- Materiales utilizados en la preparación y administración del fármaco del estudio, por ejemplo, bolsa de solución salina, 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 el medicamento en investigación 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 de acuerdo con 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 DTX301 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 las prácticas del centro.

DTX301 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 DTX301 con la piel, los ojos o la ropa, el personal seguirá los procedimientos del centro en cuanto al tratamiento de materiales biológicos peligrosos.

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 conformidad con las leyes locales y las políticas y procedimientos del centro.

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 DTX301 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni cultivos. Además, DTX301 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 DTX301 en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal incluidas en esta presentación. Todos los pacientes serán vigilados estrechamente para detectar reacciones adversas durante este estudio. Un comité de vigilancia de los datos (CVD) independiente se encargará de vigilar los datos de seguridad de este estudio. El CVD podrá recomendar, en cualquier momento, que se modifique o interrumpa el estudio prematuramente por problemas de seguridad basándose en los análisis de los datos.