

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/19/13
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	18/06/2019
d) Título del proyecto:	Estudio en fase I/II abierto y multinacional de la seguridad y del aumento gradual de dosis de SHP648, un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 (VAA8) que expresa el FIX Padua en sujetos con hemofilia B
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 15/05/2019 hasta 06/03/2023

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Baxalta Innovations GmbH
-------------------------------------	--------------------------

3. Definición del OMG

SHP648 (también conocido como TAK-748) contiene ADNc de cadena simple con codones optimizados que codifica la mutación del transgén *F9* Padua. SHP648 (TAK-748) tiene una cápside de VAA INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD compuesta de proteínas pertenecientes al VAA de serotipo 8 (VAA8).

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)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Dependovirus*

Especie: *Virus adenoasociado*

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

En contraste con el VAA de tipo salvaje, el vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt de SHP648 tiene eliminadas las secuencias de codificación completas de las proteínas estructurales del virus y en su lugar se introduce un casete génico que se compone de los siguientes elementos: i) módulos cis-reguladores específicos del hígado (CRM8), ii) una secuencia promotora/intensificadora, iii) un virus diminuto de ratón (minute virus of mice, MVM), iv) un transgén *F9* Padua humano con codones optimizados y v) una secuencia poli-A de la hormona de crecimiento bovina (BGH). Las únicas secuencias del genoma del virus procedentes del VAA de tipo salvaje en el vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt son las secuencias de repeticiones terminales invertidas (inverted terminal repeats, ITR) que flanquean el genoma, extraídas del VAA2. Estas modificaciones imposibilitan la replicación del vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt.

La estabilidad general de estas modificaciones se considera alta, pues al menos en el contexto de células murinas y de monos rhesus, la expresión del FIX puede mantenerse durante un periodo de tiempo más largo. Los estudios in vivo demostraron una expresión estable del FIX humano en ratones y monos rhesus. En ratones ko del FIX, el nivel máximo de expresión se alcanzó aproximadamente 14 días después del tratamiento. Se observó expresión del FIX hasta el final del periodo de observación (8 semanas en ratones). En monos rhesus, el máximo nivel de expresión del FIX se alcanzó 2-4 semanas después del tratamiento. Se produjo una pérdida distintiva de actividad en la mayoría de los animales, que se produjo unas 4 semanas después de la administración de la dosis, más probablemente debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína expresada. Sin embargo, en animales únicos se observó una expresión que se prolongó hasta el final de la fase de observación (semana 20).

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: AT , IT , DE , HU , FR - Número de la notificación:	

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

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

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

La evaluación de riesgos ambientales se llevó a cabo según los principios científicos y la metodología establecidos en EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006 e identificó y evaluó cuatro posibles efectos adversos que podrían haberse producido directamente o indirectamente a consecuencia de la liberación deliberada de SHP648 en el ensayo clínico propuesto. Estos posibles efectos adversos incluyen (1) acontecimientos trombóticos, (2) respuestas inmunitarias, (3) mutagenia por inserción, (4) contaminación de partículas residuales de VAArc en SHP648. La estimación del riesgo global para no pacientes, animales o plantas es insignificante para los cuatro posibles efectos adversos basándose en el hecho de que sus consecuencias se consideran de poca magnitud y que la probabilidad de que se produzcan se considera insignificante.

La conclusión se basa en las siguientes justificaciones.

- La probabilidad de exposición directa e indirecta al producto farmacológico o a las secuencias genéticas modificadas en sí es muy baja debido a los procedimientos de manipulación apropiados, a la preparación de la dosis sin aguja para la administración a través de catéteres seguros, y al reducido número de sujetos que se inscribirán en el ensayo clínico propuesto.
- La deficiencia de replicación del vector modificado. Las concentraciones muy bajas a las que un organismo no diana podría verse expuesto en el peor de los casos. La no patogenicidad de la cepa hospedadora (VAA) y la no patogenicidad de las secuencias del FIX modificadas genéticamente.
- El aumento de la expresión del FIX a partir de una “dosis” de SHP648 adquirida accidentalmente se espera que esté muy por debajo de los niveles de la dosis clínica en los pacientes hemofílicos, y puede dar lugar a efectos trombóticos menores en la población sana en el peor de los casos.
- Los anticuerpos neutralizantes preexistentes frente a la cápside en SHP648 en

la población general antes de la administración de SHP648. La respuesta inmunitaria es asintomática y no se considera como efecto adverso.

- La integración de vectores de VAAr en el genoma del paciente en el ámbito clínico es generalmente baja, lo que conduce a una baja probabilidad de acontecimientos de mutagenia por inserción.
- La contaminación de partículas de VAArc en el producto farmacológico SHP648 es muy baja. Los efectos adversos de estas partículas no serían diferentes de los que se podrían producir después de una exposición accidental al vector SHP648, en caso de producirse efectos adversos.
- Incluso si el vector modificado o las secuencias génicas modificadas se transfiriesen a no pacientes, animales o plantas, esto no daría lugar a un efecto adverso considerando que no provocarían una mayor velocidad de crecimiento con ellos. Además, no alteraría la susceptibilidad a los patógenos que facilitan la dispersión de enfermedades infecciosas ni crearía nuevos vectores.

En conclusión, el perfil favorable de riesgos medioambientales de SHP648 asociado a la liberación deliberada de SHP648 respalda el ensayo clínico propuesto (primero en humanos, estudio de fase I/II, número de protocolo SHP648-101).

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

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

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus adenoasociado</i>
iv) Subespecie: -
v) Cepa: -
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): -
vii) Nombre vulgar: <i>VAA 8</i>

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí	<input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

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

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense): En asociación con animales.	

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
N/P	

5. a) Técnicas de detección

Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (RCP en gotas) para detectar el genoma del virus utilizando cebadores específicos tanto en la forma cualitativa como en la cuantitativa.
Las proteínas del vector vírico se pueden detectar utilizando los métodos del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA).

5. b) Técnicas de identificación

Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (RCP en gotas) para identificar el genoma del virus utilizando cebadores específicos tanto en la forma cualitativa como en la cuantitativa.
Las proteínas del vector vírico se pueden identificar utilizando métodos de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA).

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: No se conoce que el VAA sea un virus patógeno en humanos. La búsqueda bibliográfica indica que el VAA tampoco es patógeno para el entorno no humano.	

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: N/P
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

N/P				
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	N/P	Asexual <input type="checkbox"/>	N/P
d) Factores que afectan a la reproducción:				
El VAA de tipo salvaje es un virus no autónomo. No puede replicarse sin un virus auxiliar presente en la misma célula. Los virus ayudantes que han demostrado posibilitar la replicación del VAA incluyen adenovirus, virus del herpes simple, papilomavirus humano y virus variolovacunal.				

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 VAA no forma estructuras para favorecer su supervivencia.	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
Los VAA pertenecen al género <i>Dependovirus</i> dentro de la familia Parvoviridae. La estabilidad de los parvovirus contra el estrés físico-químico se considera alta. Los parvovirus son estables en presencia de disolventes lipídicos, tras la exposición a un pH de 3-9 o la incubación a +56 °C durante 60 minutos. En estado seco, la infectividad de las partículas de parvovirus se puede mantener durante varias semanas.	

10. a) Vías de diseminación

El VAA puede transmitirse por inhalación de gotitas pulverizadas, por el contacto con las mucosas, por inyección por vía parenteral y por ingestión.
--

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El VAA es un virus no autónomo. No puede replicarse sin un virus auxiliar presente en la misma célula. Las funciones auxiliares pueden suministrarse coinfectando virus auxiliares o mediante agentes que dañen el ADN. Los virus ayudantes que han demostrado posibilitar la replicación del VAA incluyen adenovirus, virus del herpes simple, papilomavirus humano y virus variolovacunal.

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 ha notificado con anterioridad SHP654 (también conocido como BAX888, número EudraCT: 2015-005576-22, número de notificación: B/ES/17/16, modificación genética basándose en AAV8 como organismo parental.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Durante la fabricación de los vectores de liberación del gen VAA recombinante, se extraen todos los genes víricos de forma que la única secuencia de ADN que codifica proteínas y que se libera en el vector SHP648 es el gen del *F9* Padua junto con los elementos del ADN que intensifican la expresión de la proteína FIX potencialmente terapéutica. La justificación para la elección del serotipo 8 para la cápside de SHP648 es que, de entre los serotipos del VAA que se producen de forma natural, el VAA8 es especialmente eficiente al infectar y dirigir la expresión génica al hígado humano, con una expresión génica mínima “fuera de la diana” en otros tejidos (por ejemplo, en las células que presenten antígenos). Además, SHP648 incorpora un promotor específico de hepatocitos para dirigir aún más la expresión del FIX al tejido hepático.

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

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

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

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

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: pAAV8.FIX-R338Lopt	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de mamíferos y de otros animales, células bacterianas.	
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: Ampicilina Advierta que los plásmidos que se utilizan en el proceso de fabricación portan el gen de resistencia de la ampicilina, pero no el producto farmacológico AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt.	

e) Fragmentos constituyentes del vector

El genoma del vector clínico del VAA consiste en un promotor/potenciador de la transtiretina (prealbúmina, TTR) **INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD** que dirige la expresión del transgén *F9* Padua humano con codones optimizados. La inserción del gen tiene una secuencia de poliadenilación (PoliA BGH) de la hormona de crecimiento bovino, módulos cis-reguladores específicos del hígado (CRM8) y un intrón MVM. El casete de expresión está flanqueada por las repeticiones terminales invertidas (ITR) del VAA2 que tienen la secuencia de tipo salvaje de 145 nucleótidos (ver figura abajo).



f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense)

Durante el proceso de fabricación de AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt se introdujeron mediante transfección tres plásmidos diferentes en células HEK293: i) el plásmido que codifica la correspondiente proteína FIX, ii) el plásmido ayudante **INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD** portador de genes ayudantes adenovíricos y iii) el plásmido que envuelve el VAA8, que proporciona los genes *rep* y *cap*. La fabricación de SHP648 se realiza introduciendo mediante transfección transitoria tres plásmidos en HEK293.

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:

SHP648 es un virus VAAr en el que todo el genoma vírico (genes *rep* y *cap*) se sustituye por el casete de expresión del transgén del *F9*. Los únicos elementos víricos que permanecen son las secuencias de ITR que flanquean el transgén.

El casete de expresión del transgén del *F9* está formado por

- módulos cis-reguladores (CRM8)
- un promotor/intensificador de la transtiretina (TTR)
- un intrón de MVM
- el transgén del *F9* Padua
- una secuencia de poliadenilación (poliA) y
- repeticiones terminales invertidas (ITR)

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

- elementos de CRM8: promotor alfa-1-antitripsina humana
- Promotor/intensificador de TTR: INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD
- Intrón: virus diminuto de ratón (minute virus of mice)
- transgén del *F9* Padua humano, con codón optimizado
- Secuencia poliA: hormona de crecimiento bovina
- ITR: VAA2 de tipo salvaje

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

- elementos de CRM8: Reclutamiento de los factores de transcripción para el transgén FIX
- Promotor/intensificador de TTR: Reclutamiento de los factores de transcripción para el transgén FIX
- Intrón: Aumento de la expresión de transgén
- Transgén del *F9* Padua Factor de coagulación de IX
- Secuencia poliA: Proporciona la estabilidad del transcrito del FVIII
- ITR: Encapsidación, autocebado

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

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

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 (especifíquense)	
Además de la secuencia del transgén que codifica la mutación del transgén del <i>F9</i> Padua (factor de coagulación de IX humano) las siguientes secuencias no codificantes son parte de la inserción:	
- Promotor/intensificador de TTR	
- Intrón	
- Secuencia poliA	
Estas secuencias no se expresan y no se sabe que tengan características patógenas o nocivas. Para consultar la fuente de cada parte constitutiva, consulte la sección C.6.b.	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Primates</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Sapiens</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Humano</i>

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

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

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"/>
Las infecciones humanas con VAA son frecuentes pero jamás se ha comunicado el VAA como agente etiológico para enfermedades ni en humanos ni en animales. Los estudios de serología en seres humanos sanos mostraron que hasta un 70 % de la población mundial se ha infectado por VAA sin correlación con ninguna enfermedad clínica.		

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>SHP648 es un virus basado en el VAA recombinante (VAAr) en el que el genoma vírico (genes de <i>rep</i> y <i>cap</i>) se sustituye por el casete de expresión del transgén. Los únicos elementos derivados de VAA que permanecen son las secuencias de ITR que flanquean el transgén.</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>La diseminación de los OMG en el medio ambiente está muy obstaculizada en cuanto a que las partículas del vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt no son competentes en replicación debido a la eliminación de las secuencias del gen <i>rep</i> / <i>cap</i> de AAV.</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>No se sabe que las secuencias génicas incluidas en el vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt (ITR del VAA2, elementos de CRM8, promotor de TTR INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD, intrón de MVM, transgén del FIXopt, y secuencia poliA) tengan implicaciones perjudiciales para otros organismos. Las ITR del VAA2 y el promotor de TTR INFORMACIÓN ELIMINADA POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD no representan una secuencia novedosa para el medio ambiente.</p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

En contraste con el VAA de tipo salvaje, el vector de SHP648 AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt tiene eliminadas las secuencias de codificación completas de las proteínas estructurales del virus y en su lugar se introduce un casete génico, como se ha descrito anteriormente. Las únicas secuencias del genoma del virus procedentes del VAA de tipo salvaje en el vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt son las secuencias de repeticiones terminales invertidas (inverted terminal repeats, ITR) que flanquean el genoma, extraídas del VAA2.

El vector SHP648 se fabrica mediante una triple transfección de plásmidos en células HEK293 y posteriormente se purifica. El plásmido BXF9b, que se utiliza para la producción de vectores, y el genoma vectorial VAA del producto final SHP648 se confirman en su casete de expresión de transgenes FIX, que se verifica mediante secuenciación de ADN.

La estabilidad general de estas modificaciones se considera alta, pues al menos en el contexto de células murinas y de monos rhesus, la expresión del FIX puede mantenerse durante un periodo de tiempo más largo. Los estudios in vivo demostraron una expresión estable del FIX humano en ratones y monos rhesus. En ratones ko del FIX, el nivel máximo de expresión se alcanzó aproximadamente 14 días después del tratamiento. Se observó expresión del FIX hasta el final del periodo de observación (8 semanas en ratones). En monos rhesus, el máximo nivel de expresión del FIX se alcanzó 2-4 semanas después del tratamiento. Se produjo una pérdida distintiva de actividad en la mayoría de los animales, que se produjo unas 4 semanas después de la administración de la dosis, más probablemente debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína expresada. Sin embargo, en animales únicos se observó una expresión que se prolongó hasta el final de la fase de observación (semana 20).

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

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

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el genoma vírico utilizando cebadores específicos.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar el genoma vírico utilizando cebadores específicos.

F. Información sobre la liberación

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

El estudio SHP648-101 es un estudio en fase I/II abierto y multinacional de la seguridad y del aumento gradual de dosis de SHP648, un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 (VAA8) que expresa el FIX Padua en sujetos con hemofilia B. El objetivo principal es evaluar la seguridad de una dosis única ascendente por vía intravenosa (i.v.) de SHP648 en un máximo de 3 cohortes de dosis. El objetivo secundario principal es evaluar los niveles plasmáticos de FIX antes y después de la infusión de SHP648 e investigar la relación entre la actividad del FIX y la dosis de SHP648.

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

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

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):	<table border="1"> <tr> <td>Centro</td> </tr> <tr> <td>Hospital Universitario la Paz</td> </tr> <tr> <td>Hospital Virgen de la Arrixaca</td> </tr> <tr> <td>Hospital Universitari Vall d'Hebron</td> </tr> </table>	Centro	Hospital Universitario la Paz	Hospital Virgen de la Arrixaca	Hospital Universitari Vall d'Hebron
Centro					
Hospital Universitario la Paz					
Hospital Virgen de la Arrixaca					
Hospital Universitari Vall d'Hebron					
b) Área del lugar (m ²):	<p>i) lugar real de la liberación (m²): N/P, se administrará a los sujetos.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): N/P, se administrará a los sujetos.</p>				
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:	N/P, se administrará a los sujetos en centros médicos.				
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:	N/P, se administrará a los sujetos en centros médicos, por tanto, la interacción con la fauna y la flora se considera insignificante.				

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:	La dosis máxima propuesta que se espera evaluar en el estudio propuesto de SHP648-101 de fase I/II es de $3,6 \times 10^{12}$ genomas del vector por kilogramo (gv/kg) de peso corporal del paciente en la cohorte 3. Se puede tratar a un máximo de 21 sujetos en todas las cohortes.
b. Duración de la operación:	Los sujetos tratados con SHP648 se someterán a un seguimiento durante 1 año en el estudio principal de fase I/II, y a continuación, durante un periodo adicional máximo de 4 años en un estudio de extensión.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:	La administración tiene lugar en un hospital y se realiza mediante administración por vía intravenosa a los pacientes. Se aplican las medidas de higienes habituales del hospital. Los productos sin utilizar y los sets de administración usados se

desecharán según la rutina del hospital para material infeccioso.

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

N/P, se administrará a los sujetos en centros médicos.

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

El estudio SHP648-101 es el primer estudio en humanos. SHP648 no se ha liberado previamente en el medio ambiente.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

El mecanismo de acción pretendido es la transferencia genética del <i>F9</i> a las células hepáticas en sujetos receptores humanos en el ensayo clínico para la expresión endógena de proteínas.
--

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

N/P

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:

Teóricamente, las secuencias génicas modificadas podrían transferirse al medio ambiente mediante diseminación; sin embargo, la diseminación de estas secuencias en el entorno está fuertemente dificultada porque las partículas del vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt son deficientes para la replicación debido a la eliminación de las secuencias génicas rep/cap del VAA. E incluso si el vector estuviera integrado en otros organismos en el medio ambiente (por ejemplo, poblaciones microbianas en plantas de tratamiento de aguas residuales), los organismos resultantes no presentarían un aumento en la tasa de crecimiento en comparación con los organismos de tipo salvaje. Las secuencias de AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt no generan una ventaja selectiva, por lo que no tendrían un efecto adverso sobre la dinámica de la población o la diversidad genética del medio ambiente receptor.

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

SHP648 tiene defectos de replicación, por lo tanto, la diseminación desde el lugar de liberación a los ecosistemas, si ocurre, no establecería al vector en el ecosistema.

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

i) Orden y taxón superior (animales): N/P

ii) Familia (plantas): N/P

iii) Género: N/P

iv) Especie: N/P

v) Subespecie: N/P

vi) Cepa: N/P

vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P

viii) Patovar N/P

ix) Nombre vulgar: N/P

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

El mecanismo de acción pretendido es la transferencia genética del *F9* a las células hepáticas en sujetos receptores humanos en el ensayo clínico para la expresión endógena de proteínas. SHP648 solo se administra por vía intravenosa a los sujetos del ensayo clínico y no se libera de ninguna otra forma al

ecosistema.
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>SHP648 es un virus de VAA recombinante en el que el genoma vírico completo (genes <i>rep</i> y <i>cap</i>) se sustituye por el casete de expresión del transgén del <i>F9</i>. Los únicos elementos víricos que permanecen son las secuencias de ITR que flanquean el transgén. Por lo tanto, puede excluirse la recombinación homóloga entre SHP648 y virus relacionados.</p> <p>No obstante, es teóricamente posible que se produzca la recombinación no homóloga entre SHP648 y el VAA de tipo salvaje si ambos están presentes en el mismo hepatocito o en otro tejido/célula con tropismo de VAA8. Si dicha recombinación tiene lugar, solo podría producir el intercambio del ADNc del FIX presente en el vector SHP648 con los genes <i>rep</i> y <i>cap</i> del virus de tipo salvaje. No es posible que el genoma del VAA pueda contener genes <i>rep</i> y <i>cap</i> y el transgén, ya que esto supera los límites normales de ensamblaje del virión.</p> <p>Si una célula portadora del vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt se coinfecta con un virus auxiliar, como por ejemplo un adenovirus o herpes simple, no se esperan efectos perjudiciales porque AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt no es competente para la replicación y la replicación de partículas del VAArc que puedan contaminar SHP648 solo se asemejará a una infección natural del VAA. Puede producirse una recombinación entre AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt y el VAA de tipo salvaje en células coinfectadas. Sin embargo, debido a la capacidad limitada de ensamblaje, no es posible la generación de una partícula de VAA competente para la replicación que porte además el gen AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt.</p> <p>En teoría, es posible que se produzca una infección triple en una célula con SHP648, un VAA de tipo salvaje (una partícula del VAA capaz de replicarse) y un virus ayudante. Esto podría provocar la replicación y la amplificación de los virus de tipo salvaje así como un aumento de la síntesis del vector AAV8.ss-3xCRM8-TTR-FIX_R338Lopt. No obstante, la probabilidad de que se produzca un caso así se considera muy baja.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>No se prevén efectos perjudiciales.</p>
<p>8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)</p>
No se ha realizado ningún estudio de esta clase.
<p>9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)</p>
No se conoce ninguna interacción de esta clase.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Para supervisar la duración (diseminación) de los genomas de SHP648 en sangre, saliva, orina, heces y semen, se utilizará la reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas de los genomas del vector.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Para supervisar la duración (diseminación) de los genomas de SHP648 en sangre, saliva, orina, heces y semen, se utilizará la reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas de los genomas del vector.

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

En los sujetos del estudio, se detectará la transferencia del genoma del vector mediante la evaluación de la actividad del FIX circulante en plasma y los niveles de antígeno, la tasa anual de hemorragias (annualized bleed rate, ABR) en comparación con la transferencia génica anterior y el consumo de FIX exógeno en comparación con la transferencia génica anterior.

No se investigará la transferencia de material genético del vector a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

La presencia del genoma de SHP648 en sangre, saliva, orina, heces y semen se supervisará hasta que el genoma vírico sea indetectable en dos ocasiones consecutivas. En cada ocasión, se recogerán muestras nuevas y se analizarán para comprobar la presencia de genoma vírico.

6. Frecuencia del seguimiento

La presencia del genoma del vector en sangre, saliva, orina, heces y semen se comprobará por primera vez en la visita de selección para conseguir el valor inicial. Tras recibir SHP648, las muestras se recogerán en las siguientes visitas hasta que se produzcan 2 resultados negativos en las pruebas: Día 1, luego cada semana en las visitas clínicas entre las semanas 1 y 15 y posteriormente en los meses 4, 5, 6, 9 y 12.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

N/P. La administración tiene lugar en un hospital y se realiza por vía intravenosa a los pacientes. Se aplican las medidas de higienes habituales del hospital.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El producto líquido sin usar que quede en los viales del producto, la jeringuilla utilizada y los desechos del equipo de infusión.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los desechos se tratarán en el hospital según los requisitos de los desechos del hospital local para el material infeccioso.

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

El solicitante planea implementar estrategias de gestión de riesgos además de las prácticas habituales de bioseguridad (como acceso restringido, almacenamiento seguro o formación del personal) para minimizar el riesgo de SHP648.

- La manipulación y la aplicación de SHP648 están restringidas a profesionales sanitarios capacitados (farmacéuticos, médicos y personal de enfermería) que son capaces de prevenir y remediar adecuadamente incidentes o accidentes con el fin de minimizar la probabilidad de exposición accidental o la autoinoculación.
- La restricción del uso de SHP648 por personal capacitado en centros hospitalarios cualificados también minimiza una liberación accidental del producto al entorno.
- A los pacientes se les indica que usen anticonceptivos de barrera (combinación de preservativo y espermicida) o que limiten las relaciones sexuales a parejas posmenopáusicas, esterilizadas quirúrgicamente o que practiquen la anticoncepción durante un mínimo de 6 meses después de la administración de SHP648, o hasta que los genomas de SHP648 ya no se detecten en el semen.
- Baxalta, actualmente parte de Shire e IQVIA, debe ser informada sobre cualquier exposición humana accidental, de modo que la persona expuesta sea introducida en la base de datos de exposición accidental.

En el Manual de Farmacia Global de SHP648-101 se facilitan instrucciones sobre cómo tratar los derrames, fugas o exposiciones accidentales a SHP648.

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

Derrame: Contenga el derrame y descontamine la zona utilizando un desinfectante

viricida completo como Klercide esporicida con cloro activo (Shield Medicare) o lejía de cloro (10 % c.l.) o hidróxido de sodio 0,1 M durante 10 minutos. Limpie la superficie minuciosamente para eliminar la contaminación residual. Tras recuperar el producto, enjuague la zona con agua.
Eliminación de residuos: elimine los restos víricos en el autoclave a +121 °C durante al menos 20 minutos. Elimine los cultivos líquidos infectados descontaminándolos con lejía de cloro (10 % c.l.) o con 0,1 M de hidróxido de sodio durante 10 minutos y luego tírelos por el fregadero.
Elimine los tejidos infectados mediante incineración.

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

N/P. No se prevé la exposición a plantas, animales, suelos, etc. puesto que el OMG solo se utiliza en el hospital en sujetos de estudio humanos.

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

En el estudio se supervisa a los sujetos del estudio.

Para proteger la salud humana y el medio ambiente consulte la respuesta a J.1 y J.2 más arriba.