

**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/20/22
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 02OCT2020
d) Título del proyecto: Estudio de fase 3 sin enmascaramiento y de un solo grupo para evaluar la eficacia y la seguridad de PF-07055480 (terapia génica con el VAA2/6 recombinante/factor VIII humano) en varones adultos con hemofilia A entre moderadamente grave y grave (FVIII: C $\leq$ 1 %)
e) Período propuesto para la liberación: Desde marzo de 2021 hasta mayo de 2021

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: Pfizer, Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, EE.UU
--

**3. Definición del OMG**

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<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: Dependoparvovirus

Especie: Vector viral adenoasociado recombinante derivado del serotipo AAV6 natural

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

El AAV es un virus de ADN monocatenario con una gran estabilidad genética, tal y como pone de manifiesto el elevado grado de conservación de la secuencia de los genes rep y cap de distintos serotipos y genotipos del AAV. Las homologías de la secuencia suelen ser mayores del 90 % y mayores del 80 % para los genes rep y cap, respectivamente. Además, el AAV utiliza las ADN-polimerasas del huésped para la replicación vírica, que se caracterizan por una polimerización del ADN de alta fidelidad y una actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores que da lugar a una tasa de error muy baja de replicación del ADN, en comparación, por ejemplo, con las ARN-polimerasas utilizadas por los virus de ácido ribonucleico (ARN). En apoyo de la estabilidad genética está la observación de que los episomas de ADN proviral del AAV aislados de diferentes muestras de tejidos humanos poseen sistemáticamente las secuencias rep y cap canónicas esperadas del AAV2.

El análisis filogénico del virus híbrido AAV2/3 hace pensar que se ha producido recombinación homóloga entre los serotipos AAV2 y AAV3. Esto es algo que no se ha observado con otros serotipos, lo que respalda que únicamente en la circunstancia supuestamente rara de que una célula sea infectada de manera simultánea por dos serotipos diferentes de AAV y un virus colaborador (infección triple) se darían las condiciones adecuadas para que se produjera tal recombinación.

Se espera que PF-07055480 (denominación común internacional: giroctocogen fitelparvovec) sea muy estable desde el punto de vista genético. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma del vector dependen del ADN polimerasa del huésped, lo que da lugar a una tasa de error muy baja en la replicación del ADN. El genoma del vector de PF-07055480 se analizará mediante PCR específica antes de la liberación. Cada lote clínico de PF-07055480 se secuenciará como un ensayo de caracterización no registrado.

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: BE; DE; FR; IT; GR; SE	

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: No procede
- Número de la notificación: No procede

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: EE.UU.
- Número de la notificación: Protocolo 1703-1588 de los NIH

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

PF-07055480 es un vector recombinante sin capacidad de replicación derivado de virus adenoasociado que contiene una versión optimizada por codones del gen del factor VIII humano, que puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A.

No cabe esperar que la liberación de PF-07055480, tal como se describe en esta solicitud, tenga un impacto ambiental adverso, incluida la población de pacientes humanos, por las siguientes razones:

1. Ausencia de patogenicidad del virus parental y del OMG: A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta el 80 % de algunos serotipos humanos frecuentes, no se han identificado efectos patógenos del AAV (Calcedo et al., 2009). Las modificaciones que han dado lugar a la generación del OMG no han aumentado la patogenicidad (véase el punto 6. más adelante).
2. OMG sin capacidad de replicación: PF-07055480 es un vector de AAV recombinante no patógeno que carece de todos los genes víricos del AAV y no puede replicarse sin funciones colaboradoras específicas del AAV y sin la actividad de un virus colaborador. La replicación de PF-07055480 solo podría tener lugar en el caso extraordinariamente improbable de que una célula huésped resultara infectada por un AAV natural y un virus colaborador, como un adenovirus humano o el virus del herpes simple. Si se produjera replicación, los únicos productos esperados serían el AAV PF-07055480 y el AAV natural, ambos virus intrínsecamente no patógenos.
3. Riesgo mínimo de transmisión por diseminación del virus: PF-07055480 carece de capacidad de replicación y no cabe esperar que sobreviva, se multiplique o se disperse si se elimina intacto del paciente tratado. Los AAV utilizados en genoterapia se diseminan a través de líquidos corporales. Se ha demostrado sistemáticamente que los vectores se diseminan durante un período breve y luego se tornan indetectables en los líquidos corporales. Cabe esperar que la carga vírica diseminada en los líquidos corporales sea baja en comparación con la dosis necesaria para lograr una expresión génica detectable en los seres humanos. La diseminación del vector se evaluará en

plasma, CMSP (“células mononucleares de sangre periférica”), saliva, semen y orina. Se obtendrán muestras en el momento basal y todas las semanas después de la intervención del estudio hasta que 3 muestras consecutivas den negativo para el tipo de muestra dado. Los participantes podrán participar si se comprometen a lo siguiente durante el período de intervención y al menos el tiempo necesario para obtener 3 muestras de eyaculado consecutivas con el fin de dar negativo para la diseminación del vector: -Abstenerse de donar semen. -Abstenerse de mantener de relaciones heterosexuales u homosexuales o comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos/de barrera.

La exposición mínima a PF-07055480, como la exposición ambiental, de personas distintas de los participantes en el estudio no sería una dosis suficiente para dar lugar a una expresión génica significativa en los seres humanos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a PF-07055480 afecte a organismos que no sean objeto de la investigación, 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 PF-07055480 es insignificante.

4. Riesgo mínimo de mutagénesis por inserción: Los datos de ratones, perros, primates no humanos y seres humanos indican que la integración de los vectores de AAV en el genoma del huésped es un acontecimiento raro; la mayor parte del vector se asienta en episomas concatémicos. A diferencia de los vectores retrovíricos, que codifican proteínas víricas para crear roturas bicatenarias, cuando el AAV se integra lo hace en roturas cromosómicas preexistentes. Los resultados de la integración son deleciones en las RTI del AAV y duplicaciones de las secuencias del huésped. En ningún ensayo clínico de AAV hasta la fecha se han descrito casos de mutagénesis por inserción.
5. Expresión del transgén específica de tejido: PF-07055480 muestra un fuerte tropismo por el hígado tras su administración IV. La expresión del transgén de PF-07055480 es estimulada por un promotor específico del hígado. Por tanto, la transducción de células distintas de los hepatocitos no debería dar lugar a la expresión del transgén.
6. Riesgo mínimo asociado al transgén: El vector vírico no contiene secuencias víricas excepto las RTI, que facilitan la expresión del transgén y no producen proteínas víricas, partículas ni replicación del ADN. En estudios exhaustivos de toxicidad no se demostró ningún efecto tóxico de PF-07055480 con la dosis prevista. La proteína codificada por el transgén es una proteína natural y, por tanto, es improbable que resulte tóxica para los seres humanos o para otros organismos. En el OMG no se han introducido genes de toxinas, posibles oncogenes, factores de crecimiento ni otros genes que podrían ser potencialmente perjudiciales. Con la administración de PF-07055480 a seres humanos, las únicas proteínas extrañas a las que se expondrá el sistema inmunitario serán las proteínas de la cápside vírica.
7. Riesgo mínimo asociado con las respuestas inmunitarias al vector viral en los pacientes: Se vigilará estrechamente a los pacientes y sobre todo en las 20

semanas siguientes al tratamiento, cuando el riesgo de respuesta inmunitaria es más alto. En el caso de que se sospeche una respuesta inmunitaria de este tipo, los pacientes recibirán corticosteroides.

**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): Piccovirales (Virus de ADN monocatenario)
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: Virus adenoasociado
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: AAV6
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/P
vii) Nombre vulgar: N/P

**3. Distribución geográfica del organismo**

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
No se sabe <input type="checkbox"/>	
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <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 simbiosis con animales (huéspedes primates)	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

**5. a) Técnicas de detección**

El AAV puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc) con cebadores específicos del genoma viral

**5. b) Técnicas de identificación**

El AAV puede identificarse mediante PCRc con cebadores específicos del genoma viral. También puede identificarse mediante secuenciación

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

Información complementaria: El AAV natural no es patógeno y no se ha clasificado conforme a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es del 80 % (European Parliament and of the Council 2000). En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo IIIA de la Directiva 2001/18/CE.

No procede

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: el tiempo de generación del

AAV es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: el tiempo de generación del AAV es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> N/P                      Asexual <input type="checkbox"/> N/P
d) Factores que afectan a la reproducción: La presencia de un virus colaborador, como un adenovirus o el virus del herpes simple, favorece la expresión génica del AAV, la replicación del genoma y la producción de partículas víricas. En ausencia de un virus colaborador, el AAV natural carece de capacidad de replicación.	

**9. Capacidad de supervivencia**

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense) El AAV no forma estructuras de supervivencia	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
Los miembros de la familia de los parvovirus, como el AAV, son virus estables que pueden persistir en el ambiente durante períodos prolongados (del orden de varias semanas). Las partículas de AAV son resistentes a un intervalo amplio de pH (pH 3-9) y soportan temperaturas elevadas (55 °C durante una hora). El AAV no forma estructuras de supervivencia. Sin embargo, al igual que todos los virus, no puede replicarse fuera de una célula huésped. El tratamiento con sustancias como hipoclorito de sodio al 10 % destruirá las partículas víricas en 20 minutos	

**10. a) Vías de diseminación**

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

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

La replicación del 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 no ha realizado ninguna presentación relacionada en España

**C. Información sobre la modificación genética**

**1. Tipo de modificación genética:**

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

**2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética**

El objetivo previsto de la modificación genética era generar un vector de AAV recombinante carente de genes víricos, de modo que no tuviera capacidad de replicación y sirviera únicamente para introducir el transgén, el cual incluye la secuencia que codifica el hFVIII con delección del dominio B para tratar la hemofilia A.

PF-07055480 contiene un gen que codifica una versión optimizada por codones del factor VIII humano con delección del dominio B. La expresión está determinada por un promotor específico del hígado.

Cabe esperar que la administración de PF-07055480 dé lugar a la producción hepática sostenida de FVIII en participantes con hemofilia A para reducir o eliminar la necesidad de terapia de reemplazo de FVIII.

**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 type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Baculovirus recombinante (rBV) que contiene el genoma del vector	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de insecto	
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: Gentamicina	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El genoma del vector consta de un módulo promotor específico del hígado, un transgén que codifica el factor VIII humano con delección del dominio B, y una señal de poliadenilación, flanqueados por repeticiones terminales invertidas (RTI) del AAV. En el OMG final solo está presente el genoma del vector. Además, el rBV contiene el esqueleto de Baculovirus, incluido el gen de resistencia a gentamicina. Estos elementos no se transfieren al OMG final.	
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 checked="" type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	

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:

a) Composición del fragmento de inserción: El genoma del vector consta de un promotor, un transgén que codifica el hFVIII con delección del dominio B y una señal de poliadenilación, flanqueados por repeticiones terminales invertidas (RTI) de AAV
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promotor: <i>Homo sapiens</i> y virus diminuto del ratón modificado</li> <li>• Gen del hFVIII con delección del dominio B: <i>Homo sapiens</i></li> <li>• Señal de poliadenilación: sintética</li> <li>• RTI: AAV2</li> </ul>
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promotor: incorporado con la intención de estimular la expresión del gen específica del hígado.</li> <li>• Gen del hFVIII con delección del dominio B: factor de coagulación terapéutico.</li> <li>• Señal de poliadenilación: terminar la transcripción del hFVIII.</li> <li>• RTI de VAA: necesarias para la replicación y empaquetamiento del genoma del vector.</li> </ul>
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: <ul style="list-style-type: none"> <li>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></li> <li>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></li> <li>- Otros (especifíquense): en el genoma vírico de ADN monocatenario</li> </ul>

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)	

2. Nombre completo

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

viii) Patovar: N/P
ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <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: N/P		

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

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

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

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

### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>



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 IIIA		
<p>El AAV no es patógeno y no se ha clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El AAV carece de efectos patógenos conocidos, a pesar de que la seroprevalencia estimada de algunos serotipos humanos frecuentes es del ~80 %. En consecuencia, el AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).</p> <p>Una gran cantidad de datos generados en los últimos 20 años en más de 2000 pacientes (clinicaltrials.gov) indica que los riesgos de seguridad asociados a la transferencia génica del AAV se estima sean manejables.</p>		

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: PF-07055480 puede detectarse mediante PCRc
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: PF-07055480 puede identificarse mediante PCRc y secuenciación.

#### F. Información sobre la liberación

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

Estudio de fase III de terapia génica con PF-07055480 en sujetos con hemofilia A entre moderadamente grave y grave.
---

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

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

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>Hospital Universitario Rio Hortega (41°37'46.8"N 4°42'50.1"W) Calle Dulzaina 2 Valladolid 47012, España</p> <p>Hospital Universitario La Paz (40°28'52.4"N 3°41'15.1"W) Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid, España</p> <p>Hospital Universitari i Politecnic La Fe de Valencia (39°26'37"N 0°22'32"O) Avenida Fernando Abril Martorell, 106 46026 Valencia, España</p> <p>Hospital Universitario Vall d'Hebrón (41°25'41"N 2°08'32"E) Paseo de la Vall d'Hebron, 119-129 08035, Barcelona, España</p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No se aplica. No es posible definir una extensión específica del lugar de liberación porque PF-07055480 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): No se aplica. No es posible definir una extensión específica del lugar de liberación porque PF-07055480 se administrará a pacientes como parte de un ensayo clínico</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No se aplica. PF-07055480 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: La administración de PF-07055480 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo.</p>

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

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La dosis de PF-07055480 dependerá del peso y se prevé que sea de 3.0E13 vg por kg de peso corporal. Están previstos aproximadamente 63 pacientes en total y 5 pacientes en España.

b. Duración de la operación: Se espera que cada sujeto permanezca en el estudio unos 5 años. Se espera que el estudio dure aproximadamente 6 años; sin embargo, el tratamiento se administrará una vez mediante infusión IV y el resto del estudio se utilizará para observar los efectos del tratamiento

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

PF-07055480 se enviará a los centros del estudio siguiendo las recomendaciones habituales para el transporte de materiales biológicos peligrosos. PF-07055480 será conservado, preparado y administrado por profesionales médicos cualificados, en un entorno hospitalario y únicamente a pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el estudio clínico C3731003. Los consumibles utilizados en la preparación y administración del OMG se eliminarán como residuos biopeligrosos de acuerdo a los procedimientos de los centros hospitalarios. Debe limitarse al mínimo el uso de agujas.

PF-07055480 es un producto en investigación (PEI) liberado por una persona cualificada (QP) en un estado miembro de la Unión Europea, para uso en ensayos clínicos, tras haber cumplido las especificaciones definidas en cuanto a calidad y seguridad del producto para administración a seres humanos de acuerdo con el protocolo del 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 PEI y su gestión en el centro están reguladas en el contexto de las normativas sobre ensayos clínicos, las leyes locales y las directrices aplicables en cuanto a recepción, conservación, manipulación, dispensación, contabilidad y devolución del PEI. Asimismo, el Promotor facilitará instrucciones con los requisitos de bioseguridad acordes con el riesgo del OMG. En el manual del PEI y el material de formación facilitado a los centros se proporcionan instrucciones sobre el uso, conservación y destrucción del PEI al personal de farmacia y clínico. Se incluyen también instrucciones para documentar el control del PEI desde el momento de su recepción en el centro del ensayo hasta el recuento final y su destrucción. Además, se describen los procesos necesarios para gestionar y documentar posibles problemas, como desviaciones de la temperatura durante el transporte o la conservación, y para la notificación de reclamaciones técnicas por 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 y/o conservación, se consideran insignificantes. El OMG será manipulado exclusivamente por el personal cualificado designado y, en caso de que se produzca un vertido, el producto no es patógeno y carece de capacidad de replicación, lo que limita la dispersión y los riesgos para el medio ambiente o el personal.

Los pacientes recibirán PF-07055480 en una sola infusión IV en un entorno clínico y permanecerán en el centro de la infusión o el centro del estudio durante al menos 24 horas después de recibir la dosis. Además, en este estudio se evaluará la diseminación del vector vírico. Esto indicará cuándo ha cesado la diseminación del vector en plasma, saliva, células mononucleares de sangre periférica (CMSP), orina y semen (la negatividad ha de confirmarse en 3 ocasiones consecutivas). Dado que PF-07055480 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 se aplica. La administración de PF-07055480 se realizará exclusivamente en un entorno clínico 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**

PF-07055480 se ha administrado previamente a ratones y macacos de Java.

PF-07055480 se está investigando en un ensayo de fase 1/2 en curso (estudio SB-525-1603) en pacientes con hemofilia A grave (actividad del factor VIII <1 %). En el último examen de los datos (4 de octubre de 2019) se había administrado PF-07055480 a 11 pacientes con hemofilia A grave.

**G.**

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

**1. Nombre del organismo diana (si procede)**

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

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

PF-07055480 contiene un gen que codifica el hFVIII. El AAV6 muestra un fuerte tropismo por el hígado. La expresión está determinada por un promotor específico del hígado. Cabe esperar que la administración de PF07055480 dé lugar a la expresión del transgén en el hígado de los pacientes.

Se espera que la transferencia del gen del hFVIII sea eficaz para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A, dado que la enfermedad está causada por mutaciones en el gen del FVIII.

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 PF-07055480 que puedan representar un posible riesgo. Dado que PF-07055480 también carece de capacidad de replicación, cabe esperar una eliminación rápida del vector de cualquier organismo que no sea objeto de la investigación sin causar ningún efecto perjudicial. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no cabe esperar que la exposición a PF-07055480 afecte a organismos que no sean objeto de la investigación, ya sea de manera directa o indirecta.

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

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

Especifíquese: Dado que PF-07055480 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 PF-07055480 es incapaz de replicarse, no cabe esperar que se disemine al ambiente en un grado significativo ni que se establezca en ningún ecosistema

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

No procede.

i) Orden y taxón superior (animales): 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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>Cabe esperar que el genoma del vector PF-07055480 se transfiera a los tejidos corporales de los pacientes. Cabe prever que la inmensa mayoría de los genomas del vector PF-07055480 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 PF-07055480 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</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>La probabilidad de recombinación homóloga con virus relacionados que podrían dar lugar a variantes del OMG es muy reducida al ser las RTI las únicas secuencias virales que quedan en el vector, lo que representa solo el 4,6 % de la secuencia final del vector. No cabe esperar que el ADN de ningún organismo pueda transferirse a los episomas virales e incorporarse al genoma de PF-07055480</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>Aunque la recombinación entre PF-07055480 y un AAV natural para generar un genoma de vector híbrido que contenga el transgén 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 hubiera también presencia de un adenovirus o virus herpes colaborador. Por otro lado, este genoma híbrido sería demasiado grande para empaquetar el ADN híbrido en una partícula de AAV. El AAV tiene un límite de empaquetamiento de unas 5 kb (Wu, Yang, and Colosi 2010), y es previsible que una molécula híbrida que contenga los genes rep-cap más el casete de expresión supere este límite. Por tal motivo, los riesgos asociados a la transferencia génica del AAV natural a PF-07055480 se consideran insignificantes.</p>

## 8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No se han realizado estudios de este tipo con PF-07055480
---

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

No se conoce ni cabe prever que PF-07055480 pueda influir en procesos biogeoquímicos.

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

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se vigilará estrechamente la diseminación del vector. Otros métodos para vigilar los efectos de PF07055480 consisten en evaluaciones de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La presencia de PF-07055480 en líquidos corporales tras la administración de PF-07055480 se determinará mediante PCRc. No se prevén otros métodos

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

La transferencia del genoma del vector a los sujetos del estudio se detectará mediante PCRc.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede; únicamente se utilizarán técnicas de seguimiento en relación con la diseminación del vector a líquidos corporales de los pacientes

5. Duración del seguimiento

En este estudio se obtendrán muestras para evaluar la diseminación a partir de 5 matrices (plasma, saliva, CMSP, orina y semen).

Se realizarán evaluaciones de la seguridad y la eficacia durante todo el estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

Véase la sección H.5.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies contaminadas con PF-07055480 se desinfectarán con un desinfectante adecuado, como hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente. El tiempo mínimo de contacto requerido con PF-07055480 es de 20 minutos para el hipoclorito de sodio al 10 % o el que se indique en la ficha técnica de una solución descontaminante alternativa equivalente. Al finalizar este tiempo de

contacto, podrá limpiarse la zona de acuerdo con los procedimientos habituales locales. Este proceso deberá comentarse con el responsable local de seguridad y salud ambiental y/o con el comité de bioseguridad antes de recibir cualquier producto de PF-07055480 en el centro, de forma que se disponga de un plan y suministros adecuados.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales sin usar deben conservarse en las condiciones de conservación exigidas (-90 °C a -60 °C); los viales usados o parcialmente usados pueden desecharse en el centro como residuos biopeligrosos. Los consumibles usados en la preparación del OMG que puedan haber estado en contacto con PF-07055480 se descontaminarán antes de su eliminación como residuo biopeligroso. Los residuos líquidos se descontaminarán usando un desinfectante químico adecuado o mediante autoclave. Los desinfectantes que son eficaces contra el AAV son el hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente.

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

- Residuos de vial cerrado transparente de 10 ml que contiene PF-07055480. El número de viales de PF-07055480 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, sistema de administración IV, jeringas y agujas.
- Equipo de protección personal, por ejemplo, guantes

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Consulte el tratamiento posterior a la liberación I.2.

## J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

Los procedimientos relacionados con el uso de todos los lotes de PF-07055480 se describen en la Ficha de datos de seguridad del material (MSDS) específica del compuesto. Además, salvo indicación en contra en las instrucciones para el personal, que también se facilitarán al personal del centro, se seguirán los procedimientos y directrices locales para la gestión y eliminación de un agente biológico del grupo 1 por parte de todo el personal responsable del transporte, la preparación, la administración y la eliminación del PEI PF-07055480 o de equipos y consumibles que hayan entrado en contacto con el producto designado para uso en el estudio clínico PF-07055480, que será eliminado como residuo biopeligroso. En la Tabla 1 se resumen los procedimientos que utilizará el personal para tratar las incidencias relacionadas con PF-07055480.

**Tabla 1: Gestión de los incidentes relacionados con el producto PF-07055480**

Incidente	Procedimiento
Vertido accidental	En caso de que se libere accidentalmente el contenido de un vial de PF-07055480 o 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, el área debe ponerse en cuarentena de inmediato para evitar la exposición involuntaria de PF-07055480 a otras áreas. Todas las superficies contaminadas con PF-07055480 se desinfectarán con un desinfectante adecuado, como hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente. El tiempo mínimo de contacto requerido con PF-07055480 es de 20 minutos para el hipoclorito de sodio al 10 % o el que se indique en la ficha técnica de una solución descontaminante alternativa equivalente. Si se ha producido un derrame, al finalizar la descontaminación del área, el centro debe comunicarse con el investigador del estudio y el monitor tan pronto como sea razonablemente posible para determinar los próximos pasos.
Lesión por objeto punzante	Debe limitarse al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, se seguirán los procedimientos de cada centro y se notificará al investigador principal (IP). El IP tendrá que informar al CRA.
Contacto con piel y ropa	Retirar la ropa contaminada. Lavar la zona con agua abundante. Utilizar jabón. Solicitar atención médica.
Contacto con los ojos	Lavar con agua con los párpados abiertos durante al menos 15 minutos. Solicitar atención médica inmediatamente.

PF-07055480 se conserva en viales transparentes cerrados de 10 ml que contienen 6 ml cada uno. 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.

**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 la legislación local y las políticas y procedimientos del centro. Los desinfectantes que son eficaces contra el AAV son el hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente. Pueden utilizarse desinfectantes equivalentes disponibles en el centro de investigación si se ha demostrado su eficacia contra el AAV.

**3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma**

La administración de PF-07055480 tendrá lugar únicamente en un entorno hospitalario controlado; por consiguiente, no cabe prever que entre en contacto con flora, fauna ni el suelo. Además, PF-07055480 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 material que ha estado en contacto con el OMG debe eliminarse como residuo biopeligroso. Además, se facilitan recomendaciones de seguridad y orientación sobre el tratamiento de los incidentes relacionados con PF-07055480 en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal adjuntas. Se vigilará estrechamente a todos los pacientes para detectar las reacciones adversas que puedan producirse durante este estudio. Un comité de vigilancia de los datos externo (CVDe) se encargará de controlar los datos de seguridad de este estudio.

**Bibliografía:**

- Calcedo, R., Vandenberghe, L.H., Gao, G., Lin, J., and Wilson, J.M. (2009). Worldwide epidemiology of neutralizing antibodies to adeno-associated viruses. *J. Infect. Dis.* 199, 381–390.
- European Parliament and of the Council. 2000. 'Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.'
- Wu, Z., H. Yang, and P. Colosi. 2010. 'Effect of genome size on AAV vector packaging', *Mol Ther*, 18: 80-6.