



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/02)

Título del ensayo

Estudio en fase I/II, abierto, de aumento escalonado de la dosis y ampliación de la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de SAR444836, una transferencia génica de la fenilalanina hidroxilasa humana mediante un vector vírico adenoasociado, en participantes adultos con fenilcetonuria, del promotor Sanofi-Aventis Recherche & Développement.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, SAR444836, es un virus adenoasociado (AAV2) recombinante y no replicativo que consta de un genoma vectorial de ADN monocatenario que codifica la fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH) en una cápside con tropismo hepático. SAR444836 está diseñado para introducir un gen funcional de fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH) en el hígado, aumentando así la actividad enzimática y normalizando los niveles de fenilalanina en pacientes con fenilcetonuria (PKU).

SAR444836 se fabrica utilizando una línea celular productora que contiene el plásmido integrado de forma estable con las secuencias necesarias para obtener las partículas víricas del OMG. El proceso de fabricación requiere la infección de la línea celular con un virus auxiliar (Adenovirus 5 de tipo salvaje, wtAd5) para inducir las secuencias necesarias para generar el producto del vector SAR444836. El producto se purifica para eliminar todas las impurezas relacionadas con el proceso, incluidas las células y el virus auxiliar.

Características del ensayo

Los participantes recibirán una inyección intravenosa (IV) de SAR444836.

El ensayo se realizará en el Hospital Virgen del Rocío, el Hospital Clínic de Barcelona y el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS).

Evaluación del riesgo

-Ausencia de formación de virus competentes para la replicación (rcAAV).

SAR444836 es un vector AAV recombinante que porta la secuencia del gen terapéutico para el tratamiento de la PKU. El plásmido utilizado para establecer la línea celular de producción estable está diseñado específicamente para mitigar el riesgo de generación de rcAAV reemplazando la totalidad del genoma de AAV (es decir, secuencias *rep* y *cap*) entre las secuencias flanqueantes de AAV-ITR con el casete del gen terapéutico. No queda ninguna homología de secuencia entre el casete del gen unido a AAV-ITR y las secuencias *rep* y *cap* translocadas que podrían conducir a reordenamientos genéticos y a la reversión a la configuración de secuencia de tipo salvaje. Por lo tanto, el vector viral tiene, por diseño, una replicación defectuosa y la probabilidad de reversión a la secuencia de tipo salvaje es poco probable.

Se realizan ensayos en una línea celular permisiva con SAR444836 y adenovirus de tipo salvaje (wtAd5) y análisis mediante métodos de qPCR dirigidos a secuencias específicas. Se ha establecido la especificidad del método y el criterio de aceptación. Los lotes analizados cumplen las especificaciones.



-Biodistribución y eliminación

No existe experiencia clínica previa con SAR444836. A partir de los resultados notificados de otros programas de terapia AAV relacionados, se estima que la diseminación del vector viral generalmente se puede detectar en fluidos como orina, saliva, semen, plasma y heces durante días o semanas, dependiendo del vector y del fluido de la muestra. Durante el estudio clínico, se pretende tomar muestras de orina, saliva y semen cada 4 semanas después de la administración de SAR444836, y analizarlas mediante PCR digital por gotas ddPCR.

Se analizó la biodistribución en primates no humanos que recibieron una única inyección intravenosa de distintas dosis. SAR444836, se detectó mediante PCR cuantitativa (qPCR) en tejidos no hepáticos (incluidos riñones, testículos y ovarios) para la mayoría de los animales y en muestras de hígado de todos los animales que recibieron las distintas dosis. La persistencia y eliminación del ADN del vector SAR444836 se investigaron en la excreta (eliminación viral) y en la sangre de los animales mediante un ensayo qPCR y se detectó en heces, lágrimas y orina, pero no en la saliva. En heces y sangre se detectó durante más tiempo que en orina.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Los viales se almacenarán en una zona segura con acceso controlado y restringido. Las dosis se prepararán en la farmacia del hospital en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar vertical de clase II o un aislador de contención aséptica compuesta (CACI).

El personal debe usar guantes, gafas y bata de protección. Para cualquier manipulación fuera de la cabina se recomienda utilizar Equipo de Protección Personal (EPP). Los viales se descongelarán dentro de la cabina a temperatura ambiente. La dosis se recogerá en jeringas y se sellará con un tapón. La jeringa se colocará en una caja refrigeradora para su transporte interno al sitio clínico para la infusión.

Todos los materiales utilizados que hayan estado en contacto con el OMG se eliminarán y tratarán como materiales potencialmente peligrosos en bolsas de riesgo biológico y se etiquetarán como riesgo biológico. La zona de preparación se desinfectará con hipoclorito de sodio (grado hospitalario) al 0,825%.

El principal modo de contención durante el procedimiento de administración intravenosa es la aplicación de precauciones estándar/universales para materiales infecciosos. El personal que manipule el OMG usará bata de laboratorio, guantes, protección para los ojos y mascarillas quirúrgicas.

La eliminación del producto en investigación no utilizado y de todos los materiales que puedan haber sido contaminados por el producto en investigación, incluidos viales vacíos, guantes, delantales desechables, etc., se realizará de acuerdo con los procedimientos de cada centro, como residuos con riesgo biológico. Para los residuos líquidos se utilizará lejía hasta una concentración final de hipoclorito de sodio al 0,825 % durante 20 minutos y luego se desechará en un contenedor de residuos biológicos. Los residuos sólidos se desecharán en bolsas de riesgo biológico en contenedores rígidos identificados con la etiqueta de riesgo biológico.

Las muestras de los pacientes a los que se ha administrado el producto en investigación se analizarán en laboratorios de los centros que participan en el ensayo y en un laboratorio central en Bélgica.

El promotor informará a los participantes varones en el ensayo sobre el uso de métodos anticonceptivos durante un período de tiempo hasta que 3 muestras de semen sean negativas para la eliminación del vector viral. En el ensayo no se incluirán por el momento mujeres.



En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

La CNB señala al promotor que en los laboratorios de los centros hospitalarios que manejen o analicen muestras de los pacientes deben aplicar medidas de bioseguridad para nivel de contención 2 (NCB2 o BSL-2) independientemente de que el OMG se considere de riesgo tipo 1.

Además, la CNB recomienda que se informe a los participantes en el ensayo que deberán mantener medidas higiénicas básicas, como el lavado de las manos después de ir al baño y antes de comer.

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 21 de abril de 2024