



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DEL VIRUS DE LA INMUODEFICIENCIA DEL SIMIO MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/04)

Título del ensayo

Estudio clínico (Ensayo 1504-0003) para evaluar la seguridad a largo plazo y la durabilidad de la eficacia de BI 3720931, una terapia génica con vector lentiviral de tercera generación, autoinactivante y con replicación deficiente, desarrollada para el tratamiento inhalado de la fibrosis quística, del promotor Boehringer Ingelheim International GmbH.

Características del ensayo clínico

Este ensayo está diseñado para evaluar 3 objetivos diferentes: la seguridad a largo plazo, la durabilidad de la eficacia, y la seguridad y la eficacia después de repetir la administración de la dosis de BI 3720931 en los participantes que han participado en un ensayo anterior con BI 3720931 (ensayo B/ES/24/03).

La proteína CFTR, es un canal aniónico situado en las membranas apicales de las células epiteliales secretoras. Interviene en el transporte de cloruro, bicarbonato y líquido a través de las superficies epiteliales de las vías respiratorias, los conductos sudoríparos, el intestino y otros órganos afectados. La pérdida o reducción de la función de CFTR debido a mutaciones en el gen CFTR tiene como resultado la deshidratación de la superficie de las vías respiratorias con secreciones anormalmente viscosas de las glándulas exocrinas, incluida una mucosidad muy viscosa que obstruye las vías respiratorias, lo que provoca una enfermedad pulmonar grave y progresiva. Por ejemplo, las mutaciones bialélicas en el gen *CFTR*, que dan como resultado la falta o alteración de la función de la proteína CFTR, pueden provocar fibrosis quística (FQ), un trastorno autosómico recesivo poco común, progresivo y que acorta la vida, que afecta principalmente a los pulmones, el páncreas y el tubo digestivo.

El objetivo de esta terapia génica es corregir la causa principal de la fibrosis quística suplementando la CFTR mutada con proteína CFTR funcional.

El medicamento en investigación se administrará mediante inhalación oral a través de un nebulizador.

El ensayo se realizará en el Hospital Vall d'Hebrón.

Organismo modificado genéticamente

BI 3720931 se basa en el virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS), cepa TYO-1 del mono verde africano (SIV_{agm} TYO-1), recombinante de tercera generación, con replicación defectuosa y autoinactivante. El vector está seudotipado con un derivado de la proteína de fusión (F) y un derivado de la proteína hemaglutinina-neuraminidasa (HN) del virus Sendai para facilitar la entrada a las células epiteliales de las vías respiratorias del pulmón.

El sistema de producción de vectores se basa en un conjunto de cinco plásmidos diferentes para minimizar la recombinación por homología. Además, se ha aplicado la optimización de codones para eliminar la homología de secuencia entre los componentes, evitando de este modo la recombinación específica. La casete de expresión contiene el ADNc del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con optimización de codones (denominado soCFTR2, variante 2 del gen CFTR con optimización de secuencia).



El genoma viral carece de marcos de lectura del virus. Contiene solo los elementos virales esenciales mínimos necesarios para empaquetamiento, así como un promotor que favorece la expresión del transgén terapéutico, *CFTR*.

La identificación del vector clínico se confirma en el momento de su liberación y durante el programa de ensayos de estabilidad. La identificación del vector está determinada mediante la amplificación correcta de una región del *CFTR* utilizando reacción en cadena de la polimerasa cualitativa con retrotranscriptasa (RT-PCR) que confirma la presencia de una secuencia del genoma específica para BI 3720931. Todos los lotes han superado el criterio de aceptación de la identificación.

Evaluación del riesgo

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente que en el ensayo ya autorizado [B/ES/24/03](#).

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 considera que, por motivos de precaución, la preparación del nebulizador debe realizarse en cabina de seguridad biológica.

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 18 de abril de 2024