



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/11)

Título del ensayo clínico

Estudio abierto de fase Ib, multicéntrico, de aumento escalonado de la dosis para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y los efectos farmacodinámicos de una única dosis de PBFT02 administrada en la cisterna magna (ICM) de participantes adultos con demencia frontotemporal (DFT) y mutaciones en el gen precursor de la granulina (GRN) o en el marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9 (C9orf72), del promotor Passage Bio Inc.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, PBFT02 o AAV1.CB.7.CI.hPGRN.rBG, es un virus adenoasociado del serotipo AAV1 recombinante y no replicativo, que contiene el gen precursor de la granulina humana PGRN, con optimización codónica, bajo el control de un promotor ubicuo y un promotor de pollo.

Características del ensayo

Los sujetos recibirán una única dosis. El medicamento en investigación se administrará vía ICM (intracisterna magna), mediante un procedimiento especial y bajo anestesia, utilizando fluoroscopia guiada por tomografía computerizada (TC) o TC estática para ayudar en la visualización de la cisterna magna.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Gestión y evaluación del riesgo

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

Existe el riesgo potencial de que el vector clínico adquiera capacidad de replicación durante la fabricación o en el caso de que el PBFT02 se administre a un individuo coinfectado simultáneamente con AAV de tipo silvestre y un virus cooperador, seguido de la recombinación del vector clínico, y luego seguido de la diseminación en el medio ambiente. En cualquier caso, el producto con capacidad de replicación o recombinado sería similar al AAV1 de tipo silvestre en su diseño genético y estructural.

Además, tanto los virus de tipo silvestre como los rcAAV requieren la coinfección con un virus cooperador, como el adenovirus o el virus del herpes, para replicarse. Esta coinfección es muy improbable en condiciones ambientales típicas, lo que limita el potencial de propagación del rcAAV fuera de entornos controlados. Dada la limitada capacidad de empaquetamiento de un AAV, aunque los rcAAV estuvieran presentes, no podrían acondicionar conjuntamente los genes *rep* y *cap* junto con el transgén terapéutico. Por lo tanto, es poco probable que cualquier rcAAV lleve el casete transgénico completo, lo que minimiza aún más el potencial de transferencia genética involuntaria o la diseminación medioambiental de secuencias terapéuticas.



El riesgo de PBFT02 para el medio ambiente se mitiga de varias maneras. La primera consiste en reducir el riesgo de producción y propagación de rcAAV. PBFT02 no tiene capacidad de replicación debido a su diseño. La generación de rcAAV se minimiza mediante la aportación de las funciones de replicación y empaquetamiento en *trans* durante la fabricación (utilizando un sistema de tres plásmidos sin homología de secuencia). Como tal, PBFT02 no es capaz de replicarse de forma independiente, ni siquiera en presencia de un virus cooperador puesto que carece de los genes *rep* y *cap* necesarios para el rescate/empaquetamiento.

Una segunda forma de mitigar el riesgo medioambiental es el análisis de la presencia de agentes adventicios (microbianos, fúngicos, micoplasmas y virales) tanto en los bancos de células maestras como durante la producción.

En el contexto de la exposición ambiental accidental de seres humanos que no participan en el ensayo clínico o de otros organismos en el medio ambiente, se prevé que los niveles de exposición de cualquier liberación involuntaria serán muy inferiores a los niveles administrados. Por lo tanto, se prevé que las implicaciones para la seguridad a cualquier exposición de este tipo sean insignificantes.

Teniendo en cuenta que no existe ninguna patología conocida asociada a los AAV y que no hay ningún inserto peligroso en el vector clínico, los peligros asociados a la liberación de AAV con capacidad de replicación pueden considerarse muy bajos.

En el estudio se vigilarán la biodistribución y la excreción vírica en muestras de sangre, orina, saliva y heces recogidas de los participantes tratados con PBFT02 en distintos momentos tras la administración. PBFT02 no puede replicarse en el cuerpo humano y se prevé que la excreción sea mínima y temporal, basándose en los datos de los que ya se dispone del estudio y en el perfil clínico conocido de excreción de otros productos basados en AAV administrados por vía intravenosa.

-Estabilidad

Se espera que PBFT02 presente una gran estabilidad genética. El AAV silvestre tiene una gran estabilidad genética, tal y como demuestra el elevado grado de conservación de la secuencia de los genes *rep* y *cap* de distintos serotipos y genotipos. Además, el AAV utiliza ADN polimerasas del anfitrión 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 en la replicación del ADN, en comparación, por ejemplo, con las ARN polimerasas que utilizan los virus de 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.

Cada lote del genoma del vector PBFT02 se analiza mediante ddPCR (PCR digital en gotas) específica o secuenciación de nueva generación (NGS) para confirmar la identidad del genoma del vector.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding)

La replicación de PBFT02 solo podría producirse en el caso sumamente improbable de que una célula anfitriona fuera infectada por tres virus diferentes: PBFT02, un AAV silvestre y un virus cooperador, como el adenovirus humano o el virus del herpes simple. La probabilidad de que se produzca una triple infección es insignificante. En el improbable caso de que haya replicación, el resultado esperado sería la transducción de más células en la persona tratada que darían lugar a una mayor expresión de PGRN.



En los estudios preclínicos efectuados en primates no humanos (NHP) en los que se administró PBFT02 por vía ICM (intracisterna magna), se ha observado que durante los primeros días el ADN fue detectable en la orina y en las heces y fueron indetectables 28 días después de la administración.

En los ensayos clínicos, la excreción del vector de AAV en saliva, orina y semen fue mínima y disminuyó por debajo del nivel de detección en la semana 10.

En el estudio clínico previsto se vigilará la excreción del vector. Se recomienda el uso de un método anticonceptivo de doble barrera médicamente aceptado (como un preservativo/diafragma con espermicida) o abstinencia como precaución para los pacientes tratados con PBFT02 hasta que se confirme la ausencia de vector en el semen, si bien el riesgo de transmisión vertical es entre bajo e insignificante.

Basándose en el patrón de excreción observado en el estudio con NHP y la propiedad no replicativa del vector, existe un riesgo mínimo de transmisión a otros seres humanos, animales o al medio ambiente debido a la excreción del vector.

Medidas de control

Todos los pasos de la preparación de la dosis deberán llevarse a cabo en una cabina de seguridad biológica de clase II o equivalente, utilizando técnicas asépticas. Se implementarán prácticas de contención adecuadas y el uso de equipos de protección individual (EPI) según los protocolos habituales del centro y siguiendo las Guías de Buenas Prácticas en Farmacia.

El producto en investigación, preparado en la jeringa lista para usar, se transportará en un contenedor a la ubicación de administración especificada donde se llevará a cabo la administración por vía ICM. Se seguirán los protocolos de transporte del centro.

Se facilitará al centro del estudio un manual de farmacia, que contiene instrucciones detalladas sobre la recepción, conservación y preparación de la dosis.

Durante la administración el personal cualificado responsable de preparar PBFT02 utilizará equipos de protección individual desechables (gorro, guantes, mascarilla y patucos) siguiendo el protocolo del centro.

Las superficies donde se manipule el OMG se desinfectan antes y después de la preparación del producto con un viricida eficaz.

Todo el material que haya estado en contacto con el medicamento en investigación, incluidos los viales vacíos, deberán ser eliminados como residuos con riesgo biológico de acuerdo con la legislación sobre residuos hospitalarios y a los procedimientos del centro hospitalario.

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.



Sin embargo, la CNB señala al promotor que se debe recomendar a los pacientes mantener medidas de higiene básicas, como el lavado de mano después de ir al baño y antes de comer o manipular alimentos.

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 7 de julio de 2025