



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN VIRUS ADENOASOCIADO MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/10)

Título del proyecto:

Estudio de fase III, abierto y multinacional sobre inserción génica sistémica para evaluar la seguridad y la eficacia de SRP-9003 en sujetos con distrofia muscular de cinturas 2E/R4, del promotor Sarepta Therapeutics, Inc.

Características del ensayo clínico

El objetivo de la terapia génica con SRP-9003 es inducir la expresión de la proteína β -SG en los músculos de los pacientes con distrofia muscular para corregir el defecto genético subyacente y mejorar así la trayectoria clínica, como la estabilización o la ralentización de la progresión de la debilidad muscular y, en el mejor de los casos, mejorar la fuerza muscular con el tiempo.

SRP-9003 se administra en forma de una única infusión intravenosa a través de una vena periférica en a pacientes de más de 4 años.

El ensayo se realizará en el Hospital Sant Joan de Deu.

Organismo modificado genéticamente

SRP-9003 (scAAVrh74.MHCK7.hSGCB) es un vector AAVrh74 recombinante, no replicante y autocomplementario que contiene ADNc de β -sarcoglicano (SGCB) de longitud completa. El casete del vector contiene los elementos mínimos necesarios para la expresión génica, incluidas repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV2, β -sarcoglicano humano (SGCBh), intrón quimérico SV40 y sitio de poliadenilación sintética, todos bajo control del promotor MHCK7.

SRP-9003 se fabrica mediante la transfección transitoria de una línea celular adherente de riñón embrionario humano (HEK293) con un plásmido transgénico que contienen la casete de expresión del SGCB, un plásmido colaborador que codifica las proteínas necesarias de AAV y un plásmido colaborador que contiene las regiones del genoma del adenovirus necesarias para la replicación.

Evaluación del riesgo

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

Los rcAAV son cápsidas que contienen los genes *rep* y *cap* del AAV de tipo silvestre, flanqueados por ITR y podrían generarse mediante acontecimientos de recombinación homólogos entre las ITR y las secuencias adyacentes en el plásmido del vector y secuencias virales en el plásmido colaborador. La partícula de AAV de tipo silvestre y pseudosilvestre (partes del genoma silvestre del AAV) pueden replicarse si hay un virus colaborador presente.

Como parte del análisis de la liberación correspondiente a SRP-9003, se analiza una muestra de cada lote de producción para detectar la presencia de viriones con capacidad de replicación (rcAAV) que puede surgir durante el proceso de producción.

Para detectar la presencia de estos genomas virales con capacidad de replicación en el fármaco SRP-9003 se realizará un análisis mediante qPCR tras la transducción de células permisivas con SRP-9003



en presencia de adenovirus de tipo 5, de tipo silvestre (Ad5wt) como virus colaborador y el virus adenoasociado de tipo silvestre (wtAAVrh74).

Se utiliza la curva estándar, poniendo como límite inferior la concentración más baja, para establecer el límite de detección en base al valor Ct de la curva.

Los resultados de los lotes preclínicos, así como clínicos, estudiados en cuanto a rcAAV hasta el momento han dado negativo para rcAAV.

-Estabilidad

El fármaco SRP-9003 se estudia en cuanto a integridad genómica mediante secuenciación del ADN del transgén SGCB humano encapsulado en el rAAV como parte de las pruebas de liberación rutinarias en producción. Hasta la fecha, todas las pruebas realizadas en los lotes del fármaco clínico han superado esta prueba, lo que confirma la integridad del material genético del AAV SRP-9003 en la liberación.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding).

En un estudio en ratones a los que se administraron distintas dosis de SRP-9003 por vía intravenosa, se detectó el vector clínico en todas las muestras (incluidos hígados, corazón, sistema nervioso central [SNC], músculo y ovario o testículos) de los animales analizados. Además, el genoma del vector SRP-9003 se encontró en altos niveles en el músculo y en niveles más bajos en el tejido del SNC (cerebro), lo que indica tropismo AAVrh74 y orientación preferente del promotor.

La diseminación viral de SRP-9003 alcanzó su punto máximo a día 2 de la administración en plasma, orina y heces, con niveles que disminuían progresivamente en el tiempo posterior a la administración de la dosis. Los niveles se encontraban en su mayoría en el límite de cuantificación (LOQ) o por debajo del mismo.

Los datos preliminares de muestras obtenidas en el primer año después de la administración en un estudio clínico con SRP-9003 demuestran que los valores máximos de excreción del vector se producen entre el día 2 y el día 8 en saliva, orina y heces.

Los datos de excreción del vector también se están recogiendo en otro estudio en curso, pero aún no están disponibles.

En el estudio para el que se solicita la autorización se recogerán más datos de excreción del vector en saliva, orina y heces. Las muestras se recogerán al inicio, después de la infusión y durante el período de seguimiento y hasta que se obtengan tres mediciones consecutivas en el límite inferior de detección o por debajo de este.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El vector se almacenará en zona de acceso restringido del centro hospitalario, separados de productos comerciales y otros productos en investigación.

La infusión de SRP-9003 se preparará y manipulará asépticamente, de acuerdo con el Manual de Farmacia, por personal con la formación adecuada en cabina de seguridad biológica.

Las jeringas SRP-9003 preparadas para infusión se colocarán en una bolsa con el símbolo de riesgo biológico y se trasladarán a la sala/área de procedimientos.

Todos los materiales desechables en contacto con el OMG se eliminarán como materiales biológicos peligrosos.



Las muestras humanas deben tratarse como potencialmente infecciosas por virus nocivos por lo que se aplicarán medidas de bioseguridad para riesgo tipo 2 durante su manipulación.

Todas las superficies se descontaminarán con agentes adecuados, como una dilución 1:10 de solución de hipoclorito sódico (lejía) al 5,25 %.

Las personas que manipulen el vector clínico deben utilizar el equipo de protección personal que debe incluir guantes (guantes dobles si se valora oportuno), gafas de seguridad, bata de aislamiento desechable, y debe usarse EPI adecuado también para los brazos, como cubiertas de mangas o sujetar los guantes sobre las mangas de una bata de laboratorio

Se recordará a los pacientes y a los que los rodean que adopten las medidas higiénicas correctas.

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.

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 26 de enero de 2024