



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA DEL SIMIO MODIFICADO GENÉTICAMENTE (NOTIFICACIÓN B/ES/24/03)

Título del ensayo

Estudio clínico (ensayo 1504-0001) con 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

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

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

Organismo modificado genéticamente

El OMG, BI 3720931, se basa en el virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS), cepa TYO-1 del mono verde africano (agm, acrónimo del inglés) (SIVagm TYO-1), que no es patógena ni para su huésped natural ni para los humanos, recombinante de tercera generación, con replicación defectuosa y autoinactivante (SIN). El vector está pseudotipado 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, y con un transgén para la expresión del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística humana (CFTR).

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.

Evaluación del riesgo

-Presencia de virus competentes en replicación (LCR)

Para garantizar la ausencia de LCR en las preparaciones de vectores lentivirales y la seguridad del paciente, según lo solicitado por la Guía de la FDA para la Industria de 2020 «Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up» (Pruebas de productos de terapia génica humana basados en vectores retrovirales para retrovirus competentes en replicación durante la fabricación del producto y el seguimiento del paciente), se estableció un método validado de ensayos de liberación para LCR en las células al final de la producción (EoPC) y en el producto farmacéutico (p.f.).

La estrategia de análisis ha sido previamente acordada con la autoridad competente de Alemania, el Instituto Paul-Ehrlich, y se basa en las siguientes razones:

Las pruebas de detección de LCR en EoPC o p.f. se llevan a cabo mediante incubación con células indicadoras y detección de la presencia de retrotranscriptasa mediante F-PERT (RT-qPCR).



Se ha establecido la especificidad y la sensibilidad del método analítico para la detección de LCR. Todos los lotes clínicos se evaluaron con este procedimiento analítico y superaron el criterio de aceptación: no se detectaron indicios de LCR.

-Estabilidad

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.

-Potencial de recombinación

El potencial de recombinación homóloga *in vivo* es insignificante. El virus parental, VIS, no se considera un patógeno humano. Hasta la fecha, ha habido tres casos seropositivos al VIS (todos ellos eran personal de laboratorio que trabajaba directamente con PNH) y solo uno mostró evidencia de infección por VIS. Por lo tanto, es muy poco probable que las personas puedan infectarse con el VIS de tipo salvaje. Además, los hospedadores naturales del VIS están restringidos geográficamente en África, lo que sugiere que las personas ubicadas en los lugares de los ensayos clínicos planificados pueden no estar expuestas al VIS en el medio ambiente, lo que limita aún más la posibilidad de una infección inesperada por el VIS.

Además, BI 3720931 está diseñado para minimizar la posibilidad de recombinación homóloga.

La recombinación no homóloga ocurre, en todo caso, a tasas mucho más bajas.

No se conoce ningún ensayo clínico que haya investigado la administración de un vector lentiviral basado en VIS *in vivo*. Sin embargo, un vector similar, el vector lentiviral de tercera generación, con una variedad de transgenes diferentes, se ha utilizado en ensayos clínicos para aplicaciones de terapia génica *ex vivo*, generando una base de datos de seguridad sin notificaciones de detección de recombinantes. De hecho, hasta la fecha nunca se ha detectado un lentivirus con capacidad de replicación en un vector lentiviral de tercera generación. No se ha detectado LCR en los productos vectoriales fabricados para uso clínico, ni en los participantes de ensayos clínicos durante la evaluación posterior a la infusión.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding)

Los ensayos clínicos propuestos serán el primer estudio en humanos (FIH) que se llevará a cabo con BI 3720931, por lo que no hay datos de biodistribución ni de diseminación clínica disponibles.

La biodistribución y la eliminación de vectores se determinaron en dos estudios en ratones a los que se les administró por aspiración nasal y macacos de java por inhalación por mascarilla. En los primeros se analizó la presencia del virus en muestras de orina, heces e hisopos bucales y, en los macacos, en orina, heces, hisopos bucales e hisopos nasales, que se analizaron en distintos puntos después de la administración.

Ambos estudios indicaron una eliminación mínima del virus, ya que el ARN de BI 3720931 solo se detectó en niveles superiores al límite inferior de cuantificación el día 1 después de la administración en orina de ratón y en hisopos nasales de macaco de Java. Sobre la base de estos datos, se espera que la diseminación viral en humanos disminuya rápidamente y, por lo tanto, cualquier riesgo potencial para otros seres humanos se limite rápidamente.

Además, se evaluó la viabilidad del vector en plástico y equipos de protección individual, como guantes y batas de laboratorio. Las gotitas que contienen dosis bajas y altas de vector en el plástico



perdieron viabilidad después de 4 horas y en 72 horas, respectivamente. El vector detectado en guantes y batas de laboratorio perdió viabilidad más rápidamente después de 24 horas y 1 hora, respectivamente.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El promotor pone a disposición del centro que participa en el ensayo clínico un Manual de manipulación del medicamento en investigación. Además, se seguirán las pautas de prevención y control de infecciones para la fibrosis quística (NHS England, 2023).

El medicamento en investigación se almacenará en una zona habilitada a tal efecto, separada del circuito de medicamentos de uso habitual en el hospital y con acceso restringido al personal del servicio.

Durante la reconstitución se deberán utilizar agujas romas y el personal deberá usar equipo de protección individual, por ejemplo, guantes, mascarilla, gafas y bata.

Una vez preparado el nebulizador, será transportado desde el área de preparación al área de administración en un contenedor cerrado y hermético para transporte interno de material biológico. El promotor facilitará estos contenedores.

Para garantizar la estabilidad del producto después de la reconstitución a temperatura ambiente, la distancia de transporte debe ser mínima.

Cualquier producto restante en viales o jeringas utilizadas durante la reconstitución o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los procedimientos del centro para organismos modificados genéticamente o residuos con peligro biológico/infecciosos, según corresponda.

En caso de derrame, éste se debe contener y descontaminar el área con un desinfectante como hidróxido de sodio, hipoclorito de sodio (lejía) o un agente viricida como Virkon, de acuerdo con los procedimientos del centro.

El medicamento del ensayo se administrará con un nebulizador accionado por la respiración y con certificado CE en el área de administración. El participante del ensayo estará solo mientras inhala el fármaco del estudio. El personal de supervisión médica del centro, que permanecerá fuera del área de administración, tendrá acceso inmediato al participante del ensayo en caso de emergencia médica. La administración del medicamento se realizará bajo supervisión médica continua por parte del personal del centro. El participante del ensayo debe usar guantes, bata y gafas durante la administración. En caso de emergencia médica, el personal médico debe usar, guantes, mascarillas FFP2, gafas y bata para ayudar al participante del ensayo.

Inmediatamente después de la administración de la dosis, se le pedirá al participante del ensayo que permanezca en el área de administración durante un tiempo para reducir la carga viral en el área de administración. El participante del ensayo se quitará el EPI y los eliminará como residuos con riesgo biológico. El participante del ensayo abandonará el área de administración con una mascarilla. Se aplicarán instrucciones similares si el participante del ensayo necesita salir de la habitación durante la administración de la dosis.

Después de la administración de la dosis, la zona de administración debe limpiarse con desinfectantes adecuados.

El participante permanecerá hospitalizado después de la administración. Durante este periodo, se recomendará a los participantes del ensayo que sigan ciertos procedimientos para minimizar el riesgo



para terceros, que incluyen usar mascarillas en sus habitaciones individuales si están en contacto con otros seres humanos y limitar el movimiento durante la estancia hospitalaria.

Se desinfectarán las superficies con las que tiene contacto el participante del ensayo.

Para evitar una posible transmisión del vector viral (p. ej., por diseminación) a otras personas o al medio ambiente, deben seguirse las pautas de prevención y control de infecciones para la fibrosis quística (NHS England, 2023) después del alta.

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 20 de marzo de 2024