



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/50)

Título del ensayo

Estudio de fase I/II para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la dosis intravítrea única de SAR446597 en participantes con atrofia geográfica secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad, del promotor Sanofi-Aventis Recherche et Développement.

Características del ensayo

El producto en investigación se administrará mediante inyección intravítrea de una sola dosis.

El ensayo se realizará en la Clínica Universidad de Navarra, el Instituto Catalán de la Retina, el Centro de Oftalmología Barraquer, el Hospital Universitario Miguel Servet, el Hospital Universitario Virgen del Rocío, el Hospital General de Cataluña, el Hospital de Donostia, el Centro Médico Teknon - Institut de La Macula i La Retina, el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona y el Hospital La Arzuzafa.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, SAR446597, deriva de un virus adenoasociado y contiene las secuencias de dos fragmentos de anticuerpos que se dirigen e inhiben dos componentes críticos de la vía del complemento: aC1s en la vía clásica y el factor Bb en la vía alternativa.

SAR446597 se fabrica utilizando una línea celular humana.

La línea celular está modificada genéticamente, por la integración estable de un plásmido, para contener la secuencia del gen terapéutico, así como las secuencias del gen de tipo salvaje que codifican las proteínas de la cápside y las funciones de replicación y empaquetado del ADN viral. La expresión de los genes es inducida por infección con un virus colaborador que inicia la generación de las partículas del vector viral que contienen la secuencia terapéutica.

El producto se purifica ampliamente para eliminar todas las impurezas relacionadas con el proceso. Se emplean y validan múltiples pasos de aclaramiento viral ortogonal del virus cooperador del proceso conocido, así como cualquier contaminante viral inesperado.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

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

Para determinar la ausencia de VAArc se utilizará una línea celular permisiva y posterior amplificación mediante PCR de secuencias específicas para VAArc o VAA de tipo silvestre. El ensayo se ha validado estableciéndose el límite de detección y el criterio de aceptación para la liberación de los lotes.



-Estabilidad

La estabilidad genética del producto del SAR446597 se rastrea a partir del plásmido de inicio a la línea celular modificada genéticamente y al vector clínico generado a partir de las células expandidas a la escala de fabricación. Los plásmidos y los bancos celulares son secuenciados por secuenciación de nueva generación (NGS) para confirmar la precisión y conservación de las secuencias críticas del plásmido. El vector viral purificado a partir de las células expandidas a la escala de producción es secuenciado por NGS para asegurar que la secuencia terapéutica se conserva respecto a la secuencia conocida. No hay evidencia de deleciones o mutaciones de la secuencia identificadas en SAR446597.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding).

No se dispone de datos de biodistribución. Existe un potencial limitado de diseminación. En este estudio se realizará la recogida de lágrimas, orina y saliva para la detección por PCR del ADN del vector SAR446597 para evaluar la excreción.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

En caso de transferencia del medicamento en investigación desde el lugar de recepción al lugar de almacenamiento, se debe utilizar una nevera monitorizada y verificada para mantener la temperatura.

En caso de transferencia del medicamento en investigación desde el lugar de preparación hasta el lugar de administración, el transporte tendrá lugar según los procedimientos del centro en un contenedor cerrado, desinfectable y resistente para evitar derrames accidentales.

SAR446597 es un agente del grupo de riesgo 1 y se manejará siguiendo la condición del nivel de bioseguridad 1 (BSL-1) para la dilución del producto.

Los procesos de formulación están diseñados para su contención y se realizan en viales cerrados (con tapón). El riesgo de aerosolización es bajo.

El trabajo se puede realizar en una mesa o banco de laboratorio abierto con paños absorbentes para recoger cualquier goteo.

Se utilizarán desinfectantes aprobados eficaces para la inactivación del OMG para cualquier goteo o derrame accidental.

Se deberá utilizar equipo de protección personal (batas de laboratorio, guantes, protección ocular).

La eliminación o inactivación de los sobrantes del OMG se realizará de acuerdo con la política del centro para materiales potencialmente biopeligrosos.

Las muestras de los pacientes se enviarán al laboratorio central (con sede en Bélgica).

Se informará a los pacientes y/o cuidadores de las medidas higiénicas a adoptar para evitar la diseminación no deseada del OMG.

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 27 de mayo de 2026