



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/52)

Título del ensayo

Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia de una única dosis intravenosa de SGT-003 en varones ambulantes con distrofia muscular de Duchenne, del promotor Solid Biosciences Inc.

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por vía intravenosa con una dosis única a pacientes varones pediátricos (7 a <12 años). En ensayo se realizará en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, el Hospital Universitario Vall d'Hebron y el Hospital Sant Joan de Déu.

Organismo modificado genéticamente

SGT-003, es un virus adenoasociado recombinante (rAAV) no replicativo que utiliza un nuevo serotipo de cápside (AAV-SLB101) para administrar un transgén que codifica una microdistrofina humana funcional de cinco repeticiones (h- μ D5) en células musculares cardíacas y esqueléticas. La nueva cápside (AAV-SLB101) es un derivado del AAV9 con una secuencia insertada de 7 aminoácidos para mejorar la especificidad del tejido objetivo.

El principio activo del SGT-003 se produce mediante la triple transfección temporal de un banco de células de riñón embrionario humano (HEK293) adaptado al cultivo en suspensión con tres plásmidos que codifican un casete de expresión de h- μ D5, los genes *rep* y *cap* que contienen las secuencias de la replicasa del AAV2 y de la cápside AAV-SLB101 y un plásmido auxiliar que contiene secuencias derivadas del virus auxiliar necesarias para la replicación del rAAV y el empaquetamiento del casete del GOI (del Inglés *Gen of Interest*) en las partículas de rAAV.

Evaluación del riesgo

-Ausencia de formación de virus competentes para la replicación (recAAV)

El principio activo del SGT-003 se analiza para detectar la presencia de niveles detectables de AAV con capacidad de replicación (recAAV) mediante la amplificación en cultivo de células HEK293 junto con una qPCR cuantitativa de la secuencia *rep* del AAV2.

Este análisis de recAAV se ha validado conforme a la pauta de la norma ICH Q2(R2) sobre «Validación de procedimientos analíticos» y se ha establecido el límite de detección (LD). La presencia de una señal de fluorescencia específica igual o superior al LD del recAAV indica que el recAAV está presente en la muestra.

-Estabilidad

Todos los plásmidos empleados para la producción del SGT-003 se han secuenciado por completo para confirmar la identidad de su secuencia. Cada lote de medicamento en investigación también se



secuencia como parte de las pruebas de aprobación de cada lote. Por lo tanto, la identidad del SGT-003 y la ausencia de modificaciones no intencionadas de la secuencia están garantizadas.

La línea celular HEK se ha analizado para descartar la contaminación por un amplio grupo de virus que podrían ejercer la función auxiliar, así como por los AAV tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 13.

Todos los análisis dieron un resultado negativo con respecto a la presencia de estos virus; por lo tanto, la línea celular no puede conceder la función auxiliar ni el código genético del AAV necesarios para la recombinación o la complementación.

No se prevé que la secuencia de ADN y la estructura de la cápside del SGT-003 concedan una mayor estabilidad o supervivencia en la naturaleza en comparación con la del virus de tipo silvestre.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding).

En ensayos preclínicos en ratón y mono los genomas del vector SGT-003 se detectaron en todos los puntos temporales, en todos los animales tratados y en todos los tejidos analizados, en general, en función de la dosis. En ambas especies, los genomas del vector SGT-003 seguían siendo detectables en sangre en el último punto temporal analizado y en tejidos musculares y no musculares, con mayores niveles de distribución en los tejidos musculares del ratón en comparación con los tejidos musculares del mono.

En los estudios preclínicos no se llevaron a cabo estudios de excreción, ya que los datos de excreción de los pacientes son más relevantes. La excreción del AAV9 se produce a través de la sangre, la orina y las heces en un pequeño porcentaje comparado con la dosis administrada sistémicamente y, por tanto, los análisis de la excreción del AAV en muestras preclínicas no habrían modificado el diseño del ensayo clínico de primera administración en humanos. El SGT-003 se detectó en la sangre de ratones y primates no humanos (NHP) 3 meses después de la administración sistémica cuando se analizó mediante una qPCR para medir la microdistrofina. La excreción del AAV9 se ha evaluado en NHP y no se detectó excreción por orina o heces a los 3 meses de la administración.

Durante el estudio se recogerán muestras para estudiar la biodistribución y excreción vírica en músculo, sangre, orina, saliva y heces de los participantes en los instantes posteriores a la administración.

No se prevé que la supervivencia y la vía de transmisión del constructo AAV difieran de las del AAV de tipo silvestre. Se prevé que la vía de exposición más probable sea el contacto directo con el producto, en contraposición a la posible exposición secundaria resultante de la excreción del vector de los pacientes tratados.

SGT-003 no puede replicarse en el cuerpo humano, y se prevé que la excreción sea mínima y temporal de conformidad con el perfil clínico de excreción de otros productos derivados del AAV9 administrados por vía intravenosa (Zolgensma: EPAR: Información sobre el producto (EMA, 2022b); Hemgenix: EPAR: Información sobre el producto (EMA, 2023); Roctavian: EPAR: Información sobre el producto (EMA, 2022a); Luxturna: EPAR: Información sobre el producto (EMA, 2019)).

Los datos iniciales del primer estudio efectuado en humanos con SGT-003 mostraron que los resultados de excreción disminuyen por debajo del límite de detección del análisis en todas las matrices en muestras recogidas alrededor de entre dos semanas y un mes después de la administración. De conformidad con el documento *Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con vectores clínicos derivados de AAV* elaborado por la Comisión Europea, el riesgo de infección latente de un participante de un ensayo



clínico al que se administre un tratamiento con AAV se considera insignificante debido a la naturaleza no patógena y a la baja infectividad de los AAV.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

SGT-003 se almacenará congelado en un congelador con temperatura controlada, en una zona cerrada con llave, accesible solo para personas autorizadas, hasta que se necesite para la preparación de la dosis. La bolsa para la perfusión sellada y etiquetada que contiene el SGT-003 se transportará hasta el lugar de administración de la dosis con el equipo de protección adecuado (bata de laboratorio, gafas y guantes de seguridad, etc.) y de conformidad con los procedimientos del centro clínico para la contención durante el transporte, en un recipiente cerrado, resistente y que pueda desinfectarse.

Todos los consumibles e instrumental desechable que se utilicen durante los procedimientos de manipulación, preparación de dosis y administración, incluidas las jeringuillas y agujas empleadas en la preparación de dosis, se eliminarán de acuerdo con los procedimientos del centro como residuos con riesgo biológico.

Los envases que contienen el medicamento en investigación abiertos o sin abrir se destruirá *in situ* de acuerdo con los procedimientos del centro como residuos biológicos peligrosos.

Los residuos de las muestras, resultantes del muestreo y del procesamiento de las muestras de los participantes del ensayo que puedan contener el vector AAV modificado genéticamente, también se eliminarán como residuos hospitalarios de riesgo biológico.

Se informará a los pacientes de las medidas higiénicas que deben observar 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 15 de abril de 2026