



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (NOTIFICACIÓN B/ES/22/21)

Título del ensayo

Estudio de fase IIIb, multicéntrico, abierto y de un único grupo en el que se evalúan la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de OAV101 administrado intratecalmente ($1,2 \times 10^{14}$ genomas vectoriales) a participantes de 2 a 12 años de edad con atrofia muscular espinal (AME) que hayan discontinuado el tratamiento con nusinersen (Spinraza®) o risdiplam (Evrysdi®), del promotor Novartis Farmacéutica S.A

Características del organismo modificado genéticamente

El OMG, OAV101, está compuesto por una cápside del virus adenoasociado de serotipo 9 (VAA9) recombinante, autocomplementario y sin capacidad de replicación ni de integración, que contiene el ADNc del gen de la proteína de supervivencia de motoneuronas (SMN) humano bajo el control de un promotor híbrido, una secuencia de poliadenilación, así como dos repeticiones terminales invertidas (IRT) del VAA de serotipo 2 (VAA2).

OAV101 se produce por cotransfección de células embrionarias de riñón humano (HEK 293) con tres plásmidos: un plásmido que contiene la casete de expresión flanqueado por las ITR de VAA2, un plásmido que contienen las secuencias que codifican las 3 proteínas de la cápside del VAA9 y las 4 proteínas Rep de VAA2 y un plásmido que contienen las secuencias que codifican las proteínas auxiliares necesarias para la replicación, VA, E4 y E2A (las funciones de E1 de adenovirus son proporcionadas por las células HEK293)

Características del ensayo

En el ensayo participará el Hospital Universitari Vall D'Hebron.

OAV101 se administra por vía intratecal a una dosis nominal de $1,2 \times 10^{14}$ gv/sujeto.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Ausencia de formación de virus con capacidad de replicación

El principio activo OAV101 se analiza para detectar la presencia de virus adenoasociados con capacidad de multiplicación (rcAAV) mediante un análisis en células aisladas y PCR cuantitativa en el momento de la liberación.

El criterio de aceptación es que el resultado sea Negativo.

Todos los lotes de principio activo analizados han cumplido el criterio de aceptación.

-Estabilidad genética

Los AAV son virus de ADN monocatenario con una gran estabilidad genética, según pone de manifiesto la estrecha relación existente entre los genes *rep* y *cap* de distintos serotipos y genomovares. Normalmente, el gen *rep* muestra una mayor conservación de secuencia que el gen *cap*, aunque la conservación suele ser mayor del 90 % para el primero y mayor del 80 % para el segundo. Además, el AAV utiliza las ADN-polimerasas del huésped 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 de replicación del ADN, en comparación, por ejemplo, con las ARN-polimerasas utilizadas por los virus de ácido ribonucleico (ARN).

Se examina la integridad genómica de lotes de producto final mediante secuenciación de última generación (Next Generation Sequencing) y se compara con la secuencia de referencia que contienen el plásmido portador de la casete de expresión no observándose variaciones.

-Biodistribución y diseminación

Tras la administración intratecal en un estudio clínico previo, OAV101 se diseminó rápidamente en la orina y la saliva, y el ADN de OAV101 disminuyó hasta concentraciones indetectables entre los 7 y 14 días después de la dosis. La diseminación a través de las heces (excrementos) fue más lenta y el ADN de OAV101 disminuyó hasta concentraciones indetectables entre 14 y 30 días después de la dosis.

No se sabe si las muestras de diseminación contienen partículas enteras del vector. Se ha demostrado previamente que los vectores AAV dispersos no son infecciosos en las excreciones de orina y saliva.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

OAV101 se facilitará en un contenedor estanco. El transporte desde el área de conservación al de la preparación y, después, a la zona de administración deberá hacerse siempre en dicho contenedor.

En el Manual de Farmacia que proporciona el promotor se recoge información para la conservación, la preparación de la dosis y la administración del vector clínico.

La administración de OAV101 se realiza en condiciones estériles.

Las personas que manipulen el vector llevarán equipo de protección personal de acuerdo con los requisitos para nivel de bioseguridad 1

Los residuos se eliminarán como residuos con riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos del centro hospitalario.

Se recogerán muestras de sangre, suero, saliva, orina, heces e hisopos nasales de los pacientes a lo largo del ensayo. En la manipulación de las muestras de los pacientes se deberán aplicar medidas de bioseguridad para nivel 2. Todas las muestras se envían al laboratorio central.

Se informará a familiares y cuidadores de las medidas necesarias para la diseminación del OMG y el tiempo que deberán aplicarlas.

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 recomienda que cuando se recojan los pañales y toallitas procedentes de los pacientes que participen en el ensayo en doble bolsa de plástico, se añada media taza de lejía o una mezcla de lejía con detergente en la bolsa por cada pañal en lugar ventilado, u otro virucida autorizado, antes de ser eliminados como residuos urbanos.

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 18 de noviembre de 2022