



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/23)

Título del ensayo

Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la transferencia del gen de la glucosa-6-fosfatasa mediada por el virus adenoasociado de serotipo 8 en pacientes con glucogenosis de tipo Ia, del promotor Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.

Características del ensayo

El estudio DTX401-CL301 es un estudio fundamental para determinar la eficacia y la seguridad de DTX401 en pacientes pediátricos (de 8 a <18 años) y adultos (≥ 18 años) con GG1a.

La dosis se basará en el peso corporal del paciente. Se calcula que podrá administrarse una cantidad total aproximada de $1,0 \times 10^{13}$ copias de genoma/kg de DTX401 a los pacientes de España.

En el ensayo participarán el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Organismo modificado genéticamente

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente (OMG) que en el ensayo B/ES/18/02, autorizado por el CIOMG el 27 de noviembre de 2018.

DTX401 consiste en un AAV en el que se ha modificado el genoma de forma importante en comparación con el virus parental para hacer que carezca de capacidad replicativa. Los genes *rep* y *cap* del AAV se han sustituido por un casete de expresión eucariótico y únicamente se han mantenido las secuencias ITR virales, que son secuencias de ADN no codificadoras (< 300 pb). La eliminación de los genes *rep* y *cap* hace que carezca de capacidad de replicación incluso en presencia de un virus colaborador. La replicación requeriría la presencia de un AAV silvestre y una infección simultánea por un virus colaborador (adenovirus o virus herpes).

Las secuencias ITR que contienen el OMG proceden de AAV2 y actúan como origen de replicación y como señal de acondicionamiento del genoma del vector, cuando las funciones colaboradoras de AAV y adenovirus se proporcionan en *trans*.

La casete de expresión entre las ITR está formada por:

- Promotor/potenciador humano con actividad prácticamente exclusiva en el hígado y mínima en el riñón.
- Intrón quimérico para mejorar la expresión génica.
- ADNc de G6PC humano, con optimización codónica
- Terminador del virus de simio 40.



Identificación de riesgos potenciales

En la página web se puede consultar el informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico [B/ES/18/02](#).

Biodistribución (Shedding)

DTX401 se está administrando en una dosis de $1,0 \times 10^{13}$ CG/kg mediante inyección intravenosa única en el ensayo clínico 401GSDIA01 (B/ES/18/02).

La diseminación del vector después de la infusión de DTX401 se está investigando en distintos momentos durante este estudio. Se obtienen muestras de saliva, orina y heces en el momento basal y en los días 4, 12, 20, 28, 36, 42, 48, 56, 64, 72 y 80 y en las semanas 12, 24, 36 y 52 después de la infusión. Se evaluaron muestras de 9 pacientes de este estudio en curso para determinar el perfil de diseminación del vector. Se diseminó ADN del vector en la saliva, la orina y las heces después de la infusión de DTX401, detectándose concentraciones mucho mayores de ADN del vector en las heces que en la saliva o la orina, en general. La concentración de ADN del vector en la saliva alcanzó su valor máximo entre los días 3 y 8 después de la infusión y disminuyó hasta valores indetectables el día 34. En la orina, la concentración de ADN del vector alcanzó su valor máximo entre los días 3 y 8 después de la infusión y disminuyó hasta valores indetectables el día 70. En las heces, la concentración de ADN del vector alcanzó su valor máximo entre los días 4 y 13 después de la infusión y disminuyó hasta niveles indetectables 3 meses después de la infusión. Además, en España, se está midiendo la diseminación del vector en el semen de los sujetos varones en las semanas 12 y 24 tras la administración de DTX401. Si los resultados de la semana 24 indican la presencia continuada de diseminación del vector, se obtendrán muestras en la semana 36 y la semana 52 o hasta que se obtenga al menos un resultado negativo.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Ultragenix Pharmaceutical Inc. confirma que todas las medidas de bioseguridad durante el almacenamiento, preparación, administración y manipulación del OMG que fueron indicadas en la evaluación de riesgo inicial del OMG presentado en el ensayo 401GSDIA01, notificación B/ES/18/02, será de aplicación en los sitios que participan en el ensayo clínico para el que se solicita la autorización.

En el Manual de Farmacia del estudio y en Instrucciones de seguridad para los investigadores principales y el personal del centro que participan en el ensayo clínico se proporcionan información sobre las medidas de bioseguridad que se deben aplicar en la preparación, administración, transporte del producto, transporte de las muestras de los pacientes a los que se ha administrado el producto y gestión de los residuos.

Además, se proporcionarán instrucciones a los pacientes para que se apliquen medidas mínimas de higiene y precaución durante al menos seis semanas después de recibir la infusión de DTX401.

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). 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 octubre de 2021