



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/13)

Título del ensayo

Estudio de fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado y con enmascaramiento del evaluador de resultados para evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis de GT005 administradas en una única inyección subretiniana en sujetos con atrofia geográfica secundaria a degeneración macular asociada a la edad, de la empresa Gyroscope Therapeutics Limited.

En el ensayo se utiliza el mismo OMG que en el ensayo B/ES/19/24, autorizado por el CIOMG con fecha 12 de marzo de 2020.

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación de diciembre 2020 a noviembre 2022.

En el ensayo participarán la VISSUM Madrid, el Hospital Universitario HM San Chinarro y la Clínica Universidad de Navarra.

Los pacientes serán tratados con una inyección subretiniana única de GT005 a una concentración de genomas virales 5E10 (vg) o 2E11 vg.

La observación de los pacientes se realizará mediante vigilancia posterior a la administración. Se hará un seguimiento de los sujetos durante 48 semanas después de la administración. Después de la visita de seguimiento final, todos los pacientes serán incluidos en un ensayo clínico específico para el seguimiento a largo plazo.

Organismo Modificado Genéticamente

El OMG, GT005, es un vector derivado del virus adenoasociado de serotipo 2, recombinante y no replicativo (VAA2r,) que contiene un casete de expresión para un factor de complemento endógeno (FIC).

GT005 se obtiene transfectando células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) con tres tipos de plásmidos:

- Plásmido de transferencia que contiene el casete de expresión del FIC flanqueado por RTI.
- Plásmido de empaquetamiento del VAA que contiene los genes *rep* y *cap* de VAA2 que codifican proteínas no estructurales y estructurales, respectivamente.
- Plásmido auxiliar de adenovirus, que codifica los genes del adenovirus tipo 2 E2A, E4 y ARN necesarios para la replicación del VAA en células HEK-293.

Identificación de riesgos potenciales

El informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico B/ES/19/24 está disponible en la página Web del Ministerio para la Transición Ecológica y Reto Demográfico.



Manipulación, control y tratamiento de residuos

Todo el personal implicado del centro recibirá formación sobre las prácticas correctas de bioseguridad que se aplicarán durante la descongelación, el transporte a la sala de administración, las precauciones durante la administración y la eliminación de cualquier residuo biológico. Dicha formación comprende, entre otras cosas, el uso de ropa y guantes protectores adaptados, la presencia de un equipo contra derrames y la descontaminación de los residuos antes de su eliminación. Se aplicarán medidas de bioseguridad de nivel 1.

En relación al transporte del producto en el Manual de Farmacia se recoge toda la información:

- Cuando el congelador de farmacia/conservación del PEI no está ubicado en el mismo edificio que el quirófano.

El producto se acondicionará por triplicado para su transporte. Esto incluiría el transporte del kit de tratamiento congelado y sellado en el envase. Todo el kit de tratamiento congelado y sellado se introducirá en un recipiente secundario a prueba de fugas (p. ej., muestra sellada, recipiente de plástico o bolsa para material biopeligroso) con el monitor de temperatura proporcionado y se sellará de nuevo. El recipiente que contiene ahora el kit de tratamiento congelado se colocará en otro recipiente de transporte. Este recipiente se llenará con nieve carbónica suficiente para asegurarse de que el kit de tratamiento permanece congelado hasta que llegue al lugar designado para su preparación. La caja exterior también deberá etiquetarse indicando el contenido como producto en investigación OMG de clase I.

- Cuando el congelador de farmacia/conservación del PEI se encuentra en el mismo edificio que el quirófano:

El vial de administración lleno y etiquetado se introducirá en un recipiente de transporte a temperatura ambiente para su traslado al quirófano. Si el producto se prepara fuera del quirófano, la localización y la vía de transporte deberán ser aprobadas antes de la primera intervención quirúrgica por un representante de Gyroscope. Una vez roto el precinto del vial, éste último no debe transportarse fuera del edificio.

Todos los viales utilizados (viales de diluyente utilizados para preparar la dosis intermedia, viales abiertos, pero no utilizados y/o viales utilizados con GT005 residual y viales de administración con GT005 residual) y cualquier otro material fungible/instrumental desechable utilizado durante los procedimientos de manipulación, preparación de la dosis y administración deben desecharse en recipientes para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (p. ej., riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o la incineración dentro o fuera del centro.

Todo el GT005 sin abrir deberá recogerse en contenedores para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (p. ej., riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o la incineración dentro o fuera del centro.

El instrumental no desechable, como las pipetas específicas del estudio, las bandejas de plástico que se hayan utilizado durante los procedimientos de preparación y administración de las dosis y que hayan podido entrar en contacto con GT005, deberán pulverizarse con desinfectante de conformidad con los procedimientos del centro relacionados con el manejo de sustancias biopeligrosas utilizando un desinfectante eficaz contra AAV que se dejará durante un tiempo de contacto adecuado (p. ej., hipoclorito de sodio al 10%, dejar durante aproximadamente 20 minutos) y secarse con una toalla de papel.



Cuando esté permitido, los líquidos contaminados se eliminarán como residuos específicos previa descontaminación con hipoclorito de sodio al 10 % o desinfectante a base de detergente (p. ej., Viricide) según las instrucciones del fabricante.

Se espera que la diseminación viral sea mínima con GT005 y esté en línea con el perfil de diseminación observado con otros productos basados en AAV administrados subretinalmente (evaluación pública EPAR para Luxturna; 2020). El análisis de la diseminación en estudios no clínicos con GT005 y en ensayos clínicos previos utilizando dosis similares de AAV y una vía de administración idéntica (inyección sub-retiniana) p. Ej. Nightstar Therapeutics (rAAV2.REP1) muestran una detección muy limitada del ADN del vector en los fluidos corporales. Además, GT005 se inyectará en el espacio subretiniano y el vector viral no tiene capacidad de replicación. Debido al bajo número de copias de ADN de vectores potencialmente liberadas al medio ambiente a través del Shedding, la transferencia horizontal de genes es muy poco probable. La probabilidad de exposición secundaria a través de la diseminación del vector también es baja, debido a la incapacidad del vector para replicarse (incluso en presencia de virus auxiliares) y los niveles bajos y transitorios de diseminación del vector previstos.

Ya que existe la posibilidad de GT005 esté presente en sus lágrimas se ha incluido en el documento la recomendación de evitar tocarse los ojos y mantener medidas básicas de higiene, como lavarse las manos.

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 de los mismos 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, 4 de noviembre de 2020