



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/27)

### **Título del ensayo**

Estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de fordadistrogen movaparvovec (PF 06939926) para el tratamiento de participantes varones no deambulantes con distrofia muscular de Duchenne.

### **Características del ensayo**

El criterio de inclusión establecido es el de varones no deambulantes con un diagnóstico genético previo de distrofia muscular de Duchenne (DMD) que estén recibiendo una pauta diaria estable de glucocorticoides.

Se prevé que el tratamiento de los participantes con fordadistrogén movaparvovec restablezca la expresión funcional de la distrofina en las células musculares esqueléticas y cardíacas y, por tanto, sirva para ralentizar la progresión de la enfermedad.

La dosis establecida por el peso corporal será única de  $2 \times 10^{14}$  genomas del vector por kg de peso corporal (gv/kg) y se administrará por infusión.

El período previsto para la realización del ensayo será de septiembre del 2022 a diciembre de 2024.

Participarán en el ensayo el Hospital Sant Joan de Déu, el Hospital Universitario Vall d'Hebrón y el Hospital Universitario La Paz. Se prevén aproximadamente 108 pacientes en total, 10 seleccionados y 6 aleatorizados en España

### **Organismo modificado genéticamente**

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente (OMG) que en el ensayo B/ES/20/08, autorizado por el CIOMG el 24 de julio de 2020.

Fordadistrogén movaparvovec es un vector de virus adenoasociado de serotipo 9 (AAV9) que expresa una versión con optimización de codones y miniaturizada del gen de la distrofina, «minidistrofina», el cual codifica los dominios necesarios para la funcionalidad de la proteína distrofina. Es un virus autocomplementario y sin capacidad de replicación.

El OMG no contiene genes virales. El casete de expresión está constituido por un promotor sintético específico del músculo, y expresa una versión miniaturizada del gen de la distrofina denominada opti-dys $\Delta$ 3978, que codifica los dominios mínimamente necesarios para la funcionalidad de la proteína distrofina. El casete de expresión está flanqueado por repeticiones terminales invertidas derivadas del AAV de tipo 2. La eliminación de los genes *rep* y *cap* hace que PF-06939926 carezca de capacidad de replicación incluso en presencia de un virus auxiliar, como un adenovirus.

PF-06939926 se obtiene mediante la transfección de células de riñón de embrión humano HEK293 (PRO10) con ADN plasmídico que codifica los genes necesarios para la amplificación y el



empaquetamiento del vector y el vector plasmídico de transferencia que contienen el casete de expresión.

### **Identificación de riesgos potenciales**

En la página web se puede consultar el informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico [B/ES/20/08](#).

### **Biodistribución y Excrección (Shedding)**

El producto PF-06939926 se está administrando en una sola infusión en dosis de  $2 \times 10^{14}$  genomas de vector por kg de peso corporal (vg/kg) en el ensayo clínico C3391003 (B/ES/20/08).

Fordadistrogén movaparvovec carece de capacidad de replicación y no cabe esperar que sobreviva, se multiplique o se disperse si se eliminara intacto del paciente tratado. Las terapias génicas basadas en AAV se excretan a través de los líquidos y secreciones corporales. Los resultados preliminares de los análisis en curso hasta el momento muestran que la mayor concentración del genoma del vector vírico se detecta en sangre completa con niveles máximos medios ( $\pm$ DE) de  $5,85 \text{ E}+11$  ( $\pm 0,751 \text{ E}+11$ ) vg/ml. La media de la concentración máxima ( $\pm$ DE) del genoma del vector vírico es de  $14,9 \text{ E}+7$  ( $12,0 \text{ E}+7$ ) vg/ml en saliva y de  $10,7 \text{ E}+5$  ( $\pm 6,56 \text{ E}+5$ ) vg/ml en orina. Los niveles máximos del genoma del vector se producen normalmente durante la primera semana en sangre completa, saliva y orina, seguidos de un descenso constante. Los niveles del genoma del vector disminuyen hasta niveles indetectables más rápidamente en la saliva y la orina, mientras que la sangre completa fue la más lenta para eliminar el vector vírico.

La carga vírica excretada a través de los líquidos corporales es baja, en comparación con la dosis necesaria para lograr una expresión génica detectable en seres humanos.

En el estudio, las parejas sexuales de los participantes del estudio pueden exponerse al material vírico potencialmente presente en el semen y podrían desarrollar anticuerpos contra fordadistrogén movaparvovec. Aunque el riesgo de dicha exposición se considera bajo, las parejas de los participantes del estudio deben protegerse utilizando métodos anticonceptivos. Una exposición mínima, como lo es la exposición ambiental, de personas distintas de los participantes del estudio no supondría una dosis suficiente como para dar lugar a una expresión génica significativa en los seres humanos. Aparte de los posibles huéspedes humanos, no se espera que la exposición al OMG afecte a ningún organismo ajeno a la investigación, ni directa ni indirectamente. El riesgo asociado a la excreción vírica del OMG para los seres humanos y el medio ambiente es, por tanto, insignificante.

### **Manipulación, control y tratamiento de residuos**

El promotor indica que las medidas de bioseguridad durante el almacenamiento, la preparación y administración, y las condiciones de transporte y eliminación de residuos, son las mismas que las utilizadas en el ensayo clínico B/ES/20/08. En la Hoja técnica para la manipulación del producto en investigación (PEI) se dan las directrices para la manipulación segura del producto. Normas de vestimenta y EPI que se deben utilizar, estándar de trabajo con material de riesgo biológico en el servicio de farmacia y EPI para el personal que realice la administración del producto (guantes, bata, protección facial, mascarilla). En el manual establece como EPI que se deben incluir: Bata con cierre en la espalda, gafas de seguridad, guantes, gorro y cubrezapatos.



El almacenamiento del OMG en congeladores dentro de un área de acceso restringido. Se almacenará en cajas codificadas y solo serán manipuladas por personal entrenado.

La preparación del producto para la infusión se realizará en cabina de seguridad biológica y sistema de flujo laminar estéril (Clase II A2)

El transporte hasta la habitación donde se realiza la administración se realizará en contenedores especiales para evitar derrames accidentales.

La administración del OMG se realizará por personal cualificado.

Todo el material que esté en contacto con el producto (viales, agujas, jeringas, guantes, etc.) será tratado como material biopeligroso, depositado en contenedores de residuos biopeligrosos y eliminados de acuerdo con los procedimientos de gestión de residuos de los centros.

La información relacionada con las medidas a adoptar para evitar la diseminación del OMG, que se suministra al paciente, familiares y/o cuidadores está incluida en el consentimiento informado recoge las mismas advertencias que se indicaron en el estudio (B/ES/20/08).

**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), incluyendo los resultados definitivos de biodistribución y excreción. 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 13 de diciembre de 2021