



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN VIRUS ADENOASOCIADO MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/29)

Título del ensayo clínico

Estudio clínico de fase 1/2 de la transferencia génica intravenosa con un vector AAVrh10 que expresa GALC en pacientes Krabbe que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas (RESKUE), del promotor Forge Biologics, SLU.

Características del organismo modificado genéticamente

El OMG es un vector viral adenoasociado de replicación deficiente del serotipo rhesus 10 (AAVrh.10) que expresa el gen de la galactocerebrosidasa humana (hGALC).

La proteína hGALC codificada por el transgén es una enzima lisosomal responsable del catabolismo normal galactolipídico de la mielina. Un defecto en el gen *GALC* causa la enfermedad de Krabbe. Este defecto genético significa que no se produce suficiente cantidad de galactocerebrósido beta-galactosidasa (galactosilceramidasa). El cuerpo necesita esta enzima para producir la mielina que rodea y protege las fibras nerviosas. Sin esta enzima, la mielina se descompone, las neuronas mueren y los nervios en el cerebro y otras zonas del cuerpo no trabajan adecuadamente.

El vector está pseudotipado, es decir, la cápside deriva de AAVrh.10 y el ADN consiste en las repeticiones virales terminales invertidas (ITR) de AAV2 que flanquean un casete de expresión compuesto por el potenciador/promotor del citomegalovirus (CMV), el donante de empalme y la secuencia del intrón de la β -actina de pollo, el intrón derecho y el aceptador del empalme de la β -globina de conejo (esta secuencia de potenciador/promotor/intrón se denomina "CAG"), y el ADNc de GALC humano con una señal de iniciación de la traducción de Kozak optimizada antes del codón de inicio, seguida de la poliA de la β -globina de conejo.

La producción de FBX-101 implica la cotransfección de células HEK293 en suspensión con tres plásmidos: el plásmido transgénico que contienen el ADNc de GALC y la ITR derecha de AAV2; el plásmido de cápside que codifica los genes *rep* de AAV2 y de la cápside (*cap*) de AAVrh10; y el plásmido auxiliar que contiene los genes del adenovirus del serotipo 5.

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por vía intravenosa, comenzando con la dosis baja de 3×10^{13} copias del genoma (gc)/kg medidas mediante ensayo qPCR de concentración vírica física, y escalando la dosis hasta 8×10^{13} vg/kg mediante qPCR.

El ensayo se llevará a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Se espera que el OMG se excrete por los líquidos biológicos en cantidades muy pequeñas durante los días siguientes a su administración. Se espera que al cabo de 90 días los resultados de la diseminación clínica sean negativos.

Los pacientes serán objeto de seguimiento durante un total de 24 meses en el ensayo clínico, con un total de 19 visitas de seguimiento. Se recogerán muestras de la excreción del OMG (suero, orina,



saliva, heces) desde el momento basal hasta que se obtengan dos resultados negativos consecutivos para cada tipo de muestra.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente que en el ensayo B/ES/22/06, autorizado el 29/06/2022.

En la página web se puede consultar el informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico [B/ES/22/06](#).

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El OMG se preparará y manipulará de acuerdo con los requisitos de bioseguridad de nivel 2, según lo acordado para el ensayo B/ES/22/06.

El OMG se administrará en una habitación individual del paciente. Los pacientes serán hospitalizados durante un mínimo de 2 días tras la administración.

Un/a enfermero/a especializado/a en oncología/hematología obtendrá las muestras de los pacientes y se manipularán de acuerdo con los procedimientos de nivel de bioseguridad 2. El personal de laboratorio formado procesará y/o enviará las muestras a los laboratorios centrales según sea necesario de acuerdo con las instrucciones del manual del laboratorio y según los procedimientos de nivel de bioseguridad 2 y de gestión de residuos.

Los cuidadores de los pacientes que participen en el ensayo clínico recibirán instrucciones en relación con las medidas y precauciones que deben tomarse para evitar la propagación del organismo genéticamente modificado a otras personas y al medio ambiente.

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 22 de febrero de 2023