



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENOASOCIADOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/20)

Título del ensayo

Estudio de fase 1/2, abierto y de aumento escalonado de la dosis para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de BMN 331, un gen de transferencia de SERPING1 humano mediada por el vector del virus adenoasociado (AAV), en pacientes con angioedema hereditario (AEH) debido a carencia del inhibidor de la esterasa C1 (INH- C1) humano, del promotor BioMarin Pharmaceutical Inc.

Características del ensayo

El promotor prevé un período de liberación de junio de 2023 a septiembre de 2028.

En el ensayo participarán el Hospital La Paz y el Hospital Universitario Vall d'Hebron.

El producto en investigación se administrará mediante una infusión única de las dosis 1. 2E13, 2. 6E13, 3. 2E14, 4. 4E14 o 5. 6E14.

Se analizarán muestras de sangre, saliva, orina y semen mediante PCR para detectar presencia del vector. Los análisis se repetirán hasta que se obtengan al menos tres resultados negativos consecutivos para la muestra concreta.

Características del organismo modificado genéticamente

BMN 331 es un vector obtenido a partir de virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5), sin capacidad de replicación, con un genoma que contiene la secuencia de ADN del gen *SERPING1* humano que codifica el inhibidor de la esterasa C1 (INH-C1).

BMN 331 se fabrica en un sistema vector de expresión de baculovirus mediante la coinfección de células hospedadoras de insectos con un baculovirus recombinante que contienen la secuencia de *hSERPING1* y un baculovirus recombinantes que contiene las secuencias *rep/cap* del AAV.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Ausencia de formación de virus con capacidad de replicación (rcAAV)

Las características de diseño de los vectores reducen de manera demostrable la probabilidad de que las recombinaciones den lugar a la aparición de rcAAV en los estudios publicados.

Se analiza la presencia de vectores con capacidad de replicación durante la producción de cada lote mediante coinfección en presencia del adenovirus de serotipo 5 (Ad5) en pases en células de mamífero BHK-21 y PCR cuantitativa, no detectándose rcAAV

-Estabilidad

La estabilidad genética de BMN 331 se demostró en tres niveles: estabilidad de la secuencia genómica del vector, estabilidad indicada por la producción de proteínas *in vitro* y estabilidad indicada por la producción de proteínas funcionales *in vivo*.



-Biodistribución y diseminación

Debido a la falta de los genes *rep* y *cap* del AAV, BMN 331 ha perdido la capacidad de integración en lugares específicos del genoma de la célula hospedadora y cabe esperar que sigan presentes en las células en formas episómicas. La ausencia de los genes *rep* y *cap* también significa que el vector no puede replicarse y producir partículas virales, ni siquiera en presencia de un virus colaborador, como un adenovirus.

Si BMN 331 se disemina a través de los líquidos corporales de los pacientes tendrá características de supervivencia/estabilidad similares a las del virus silvestre AAV5. Se hará un seguimiento mediante PCR de la diseminación de BMN 331 en sangre, saliva, orina, heces y semen en varios momentos después de la administración.

Los datos recopilados para otros vectores derivados de AAV5 han demostrado la presencia de concentraciones relativamente bajas de ADN del vector en los líquidos biológicos de los pacientes tras la administración del OMG. Basándose en las concentraciones máximas detectadas en la sangre y en cualquier matriz de diseminación, la mayor exposición imaginable transferida por medio de líquidos biológicos sería varios órdenes de magnitud inferior a la dosis no eficaz. Tras las concentraciones máximas de ADN del vector, los genomas del vector disminuyen de forma constante en sangre, saliva, semen, heces y orina durante el seguimiento.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El transporte interno del producto en investigación se realizará en una caja cerrada, a prueba de golpes, a prueba de fugas, desinfectable y etiquetada.

BMN 331 lo preparará un profesional sanitario utilizando técnicas asépticas de acuerdo con la práctica local y siguiendo las instrucciones del Manual de Farmacia.

Los equipos de protección personal incluyen batas desechables, guantes, mascarilla de protección contra partículas y gafas de seguridad, protección facial o gafas protectoras.

En caso de derrame accidental deberá realizarse una limpieza de conformidad con las prácticas habituales del centro para limpiar los vertidos de residuos biopeligrosos, como los destinados al tratamiento de posibles patógenos transmitidos por la sangre.

Todos los materiales desechables (incluidos, entre otros, guantes, mascarillas, jeringas, agujas, catéteres y tubos) que entren en contacto con el producto en investigación se eliminarán como materiales biopeligrosos de acuerdo con las prácticas y políticas de cada centro. Los materiales se eliminarán en recipientes para objetos punzantes o bolsas para materiales biopeligrosos y se descontaminarán en incineración o autoclave.

Los materiales, equipos y superficies no desechables se descontaminarán con una solución nueva de lejía doméstica al 10 % (5000 ppm. de hipoclorito sódico).

El producto en investigación utilizado, los viales, el tapón y el precinto pueden descontaminarse con una solución sin usar de lejía doméstica al 10 % (5000 ppm. de hipoclorito sódico) e incinerarse o esterilizarse en autoclave de acuerdo con las prácticas de cada centro. Tras la descontaminación, los materiales se eliminarán como residuos biopeligrosos.

Los centros enviarán las muestras a un laboratorio central fuera de España. Las muestras se almacenarán en los laboratorios de los centros hospitalarios hasta su envío.



No obstante, y tal y como se contempla en el protocolo, en caso de ser necesario, se podrá recurrir a los laboratorios de ambos hospitales para analizar muestra.

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.

La CNB recuerda al promotor que los laboratorios de los centros sanitarios que participan en el ensayo clínico en los que se manipulen (procesen, analicen, etc.) muestras clínicas de pacientes deben cumplir, como mínimo, con los requisitos del nivel de bioseguridad 2.

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 5 de octubre de 2022