



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS HUMANAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/21)

Título del ensayo

Ensayo multicéntrico, abierto y adaptativo de fase 1/2 para determinar la dosis recomendada de CCTx-001 para fase 2 y evaluar la seguridad, tolerabilidad y actividad clínica en pacientes con leucemia mieloide aguda recidivante/resistente (RESOLVE AML 001), del promotor Advesya.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, CCTx-001, consiste en linfocitos T autólogos CD8+ y CD4+ humanos que se han modificado para expresar un receptor sintético de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el receptor IL-1RAP humano.

El CAR específico anti-IL-1RAP consiste en un dominio extracelular scFv derivado de un anticuerpo monoclonal murino específico de IL-1RAP, una región bisagra de IgG1, el dominio transmembrana CD28 seguido de los dominios coestimuladores intracelulares de CD28 y 4-1BB, así como el dominio de activación CD3-zeta. La parte extracelular de la proteína humana receptora de CD19 se coexpresa con el CAR específico anti-IL-1RAP a modo de proteína de la superficie celular. Las células modificadas también contienen un interruptor de seguridad inducido por la rapamicina (rapaCasp9).

Los linfocitos T humanos se transducen *ex vivo* para la expresión del CAR específico anti-IL-1RAP usando un vector lentiviral derivado del VIH-1, no competente para la replicación, autoinactivante (SIN) de tercera generación.

Características del ensayo clínico

CCTx-001 se administra en perfusión intravenosa.

En el ensayo clínico participará el Hospital del Vall de Hebron, Instituto de Oncología.

Evaluación del riesgo

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado

El vector lentiviral (VL) está diseñado para reducir al mínimo la presencia de las secuencias necesarias para la formación de virus competentes para la replicación.

El vector viral se obtiene mediante la transducción de células HEK293T con cuatro plásmidos para reducir al mínimo el riesgo de recombinación, así como la homología entre el vector de transferencia que contiene el gen terapéutico y los plásmidos de empaquetamiento que codifican la proteína de envoltura (glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular, VSV-G), la proteína REV reguladora y las poliproteínas GAG/GAG-POL, que incluyen proteínas estructurales y enzimáticas del VIH-1.

Todos los lotes empleados para la transducción se controlan para detectar la presencia de virus competentes para la replicación mediante un ensayo de amplificación de células C8166 y detección del antígeno p24 HIV-1 mediante ensayo ELISA, no habiéndose detectado en los lotes analizados.



-Presencia de partículas infecciosas residuales del vector viral en el producto terminado

El ARN viral se cuantifica mediante el kit Lenti-XTM qRT-PCR Titration (Clontech). El ARN se extrae del sobrenadante de células infectadas con el vector lentiviral. El ARN se transforma en ADNc mediante transcripción inversa (RT) y se cuantifica mediante qPCR.

Se considera el último punto de dilución como límite de detección (LOD) del ensayo. Los lotes analizados presentaron valores por debajo del límite de detección.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El medicamento en investigación se formula en una bolsa para criopreservación de lámina tubular (etilvinilacetato) y la bolsa de envasado EVA correspondiente. El medicamento en investigación permanecerá dentro de esta bolsa antes y durante la administración.

Cada bolsa está protegida por un casete metálico para su almacenamiento, que se introduce en un recipiente de transporte de nitrógeno líquido y en depósitos de almacenaje.

Existen 2 opciones de almacenamiento del medicamento en investigación en el centro clínico:

- el centro clínico recibe el medicamento en investigación en un contenedor de LN2 en fase de vapor seco validado que se almacena *in situ* en una sala de acceso restringido hasta el momento de la descongelación.
- el medicamento en investigación llega al centro en un transportador de LN2 en fase de vapor seco y se transfiere a un tanque de almacenamiento de LN2 en fase de vapor hasta el momento de la descongelación.

El medicamento en investigación se transporta a continuación a la sala del hospital en un recipiente cerrado, para evitar derrames accidentales y se descongela en la sala de administración del hospital.

El contenido completo de la bolsa se administra al paciente mediante infusión intravenosa, manteniendo un sistema completamente cerrado sin necesidad de manipulación del producto.

Todo el personal a cargo de la administración del medicamento utilizará un equipo de protección personal similar al usado para la manipulación de productos sanguíneos según los procedimientos del centro.

La eliminación de cualquier material de desecho se llevará a cabo de acuerdo con los procedimientos establecidos para residuos biológicos peligrosos del centro.

Los remanentes o residuos del medicamento en investigación se transportarán y eliminarán junto con los residuos biopeligrosos.

Todas las áreas de trabajo se descontaminarán con desinfectantes aprobados observando los procedimientos establecidos a nivel del centro.

Todo el personal del estudio recibirá una instrucción sobre el protocolo del ensayo clínico como parte de la iniciación como centro del estudio. El personal involucrado en el ensayo clínico recibirá una instrucción sobre los procedimientos y las medidas a adoptar en caso de una liberación repentina accidental y/o de propagación.



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 2 de noviembre de 2023