



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/10)

Título del ensayo

Ensayo clínico de Fase II de terapia génica de células madre hematopoyéticas autólogas para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa por déficit del gen RAG1, del promotor Leiden University Medical Center (LUMC).

Organismo modificado genéticamente

El OMG, RAG1 LV CD34+cells, son células madre hematopoyéticas CD34+ de pacientes con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) por déficit del gen RAG1, modificadas genéticamente *ex vivo* mediante transducción con un vector lentiviral basado en VIH-1 que contiene el gen que codifica la proteína RAG1.

El vector lentiviral es de tercera generación, autoinactivante (SIN) y deficiente en replicación. Aproximadamente, el 85% de la secuencia nativa del VIH-1 ha sido eliminada para producir un vector lentiviral mínimo deficiente en replicación. El vector contiene cambios respecto al virus parental VIH-1 que afectan a la unión y entrada, al ensamblaje, a la replicación y a la transmisión célula a célula.

A la partícula lentiviral se le ha provisto de la envuelta del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), generando un virus pseudotipado que es capaz de transducir muchas células humanas y animales diferentes que no se dividen.

El vector incluye la casete de expresión para la expresión de la enzima RAG1.

Características del ensayo

Tras la administración de las células autólogas CD34+ modificadas (RAG1 LV CD34+ cells) al paciente, se espera que se injerten en la médula ósea y que generen células sanguíneas de todos los linajes, incluidos los linfocitos B y los linfocitos T. Como resultado, el desarrollo de los linfocitos T y B quedaría desbloqueado por la presencia de la copia correcta del gen RAG1, permitiendo reconstituir las funciones del sistema inmune, mejorar la protección inmune y la supervivencia del paciente.

El promotor propone un período de liberación que comenzará desde la aprobación de la solicitud de liberación y la inclusión del primer paciente y finalizará tres años después de la inclusión del último paciente. Se tiene prevista la inclusión de 10 pacientes en el presente ensayo.

Participará en el ensayo el Hospital Universitario Vall d'Hebron, Fundació Vall d'Hebron Institut de Reserca (HUVH-VHIR).

El tratamiento con el producto medicinal en investigación células RAG1 LV CD34+ consiste en una sola infusión. Sin embargo, no se descarta que pudiera ser extendida a 5 infusiones. La dosis máxima que podría recibir un paciente es 5×10^7 células por dosis.



Identificación de riesgos potenciales

-Presencia de partículas residuales de vectores virales infecciosos en el producto terminado.

La tasa de reducción fue calculada de acuerdo con la fórmula recogida en el documento “*Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente*”.

Teniendo en cuenta el número de partículas utilizadas para la transducción, el proceso de fabricación en el que se incluyen fases de lavado e inactivación, se obtiene una tasa de reducción mayor a 100, lo que indica que el riesgo de presencia partículas libres en el producto es insignificante.

-Capacidad de transferencia génica debido a la formación de lentivirus competentes para la replicación (RCL)

Se analizará la presencia de VIH-1&2, HTLV I&II, VHB, y VHC, en los pacientes excluyéndose de estudio a los que den resultado positivo para alguno de ellos.

El diseño del vector, en combinación con el uso de un constructo con el codón optimizado Gag/Pol y la glicoproteína de la envuelta heteróloga, consigue que la homología de la secuencia entre los componentes del vector haya sido minimizada. Esta estrategia ha sido empleada para reducir, aún más, la posibilidad de que el lentivirus tenga replicación competente mediante recombinación homóloga, potenciando así la seguridad del vector.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El centro hospitalario tomará los procedimientos normalizados establecidos por el Comité de Seguridad Biológica (CSB_HUVH) para la manipulación segura del OMG, medidas en caso de derrame accidental, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y eliminación. Estas medidas serán tomadas para evitar cualquier liberación del producto RAG1 LV CD34+ cells al medioambiente.

El transporte interno en el HUVH se realizará en condiciones controladas para evitar derrames y exposiciones accidentales. El proceso de desembalaje y descongelación del producto medicinal lo realizará el personal autorizado siguiendo procedimientos establecidos.

El contenedor primario con el producto descongelado será transportado a la sala de administración al paciente en recipiente cerrado y hermético (doble bolsa), de acuerdo con las normas y procedimientos de prevención de riesgos del centro hospitalario.

El personal que manipula el producto RAG1 LV CD34+ cells, ya sea administrando el tratamiento o tomando muestras del paciente, lo hará vistiendo equipos de protección personal homologados (batas de manga larga, guantes, etc.).

Las muestras biológicas extraídas para las realizar las analíticas serán manipuladas y gestionadas por personal de laboratorio especializado, siguiendo las medidas de precaución estándares establecidas en las normas y procedimientos de prevención de riesgos del centro hospitalario que incluye el uso de equipos de protección individual (bata, guantes, etc.), cabinas de flujo laminar Clase II.

Se realizarán procedimientos estándares de descontaminación y eliminación de residuos para evitar cualquier liberación del producto en el medioambiente.

Todos los materiales desechables que se utilicen durante la preparación del producto en investigación, en la estancia donde se administre la infusión o en el laboratorio de preparación (entre otros, guantes,



mascarillas, jeringas, agujas, catéteres y tubos) y que entren en contacto con el producto se eliminarán como materiales de riesgo biológico (residuos sanitarios o biosanitarios de clase III).

En el caso de derrame accidental, las superficies serán descontaminadas con desinfectantes de amplio espectro siguiendo los procedimientos establecidos en el manual de bioseguridad del CSB_HUVH.

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 del conocimiento 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