



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/14)

Título del ensayo

Estudio multicéntrico de fase II para evaluar la seguridad y la eficacia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos a CD30 (CD30.CAR-T) en pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico CD30 positivo, recidivante o resistente al tratamiento, del promotor Tessa Therapeutics, Ltd.

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación de marzo de 2020 a mayo de 2023.

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

Se administrará el OMG al paciente por vía intravenosa con una dosis de 2×10^8 células. Los pacientes deberán permanecer en el centro de tratamiento durante 4 horas, y el seguimiento se llevará a cabo los días 21, 28 y 42, y después a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses tras la administración. El seguimiento a largo plazo comienza a los 24 meses de la administración y se prolonga hasta 15 años.

Organismo Genéticamente Modificado

El OMG consiste en linfocitos T autólogos que son modificados genéticamente *ex vivo* con un vector retroviral recombinante, incompetente para la replicación, para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para la glucoproteína transmembrana CD30.

El vector es un gammaretrovirus de la leucemia murina de Moloney (M-MLV), pseudotipado con el virus de la leucemia del mono Gibbon (GalV), capaz de transducir una amplia gama de células, incluyendo células de rata, hámster, bovinas, de gato, perro, mono y humanas.

El vector incorpora las repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3' de M-MLV. La LTR en 5' sirve como promotor que impulsa la transcripción del ARNm del transgén y la LTR 3' proviral permite la poliadenilación. Todos los genes virales que se requieren para la replicación se han eliminado completamente (*env* y *pol*) y se ha introducido, por seguridad, un codón terminador, lo que da lugar a la terminación prematura y la alteración del marco de lectura, reduciendo aún más las posibilidades de que se produzcan recombinaciones que puedan dar lugar a la formación de virus competentes para la replicación. Solamente se mantiene la señal de empaquetamiento del virus (Ψ) para permitir la formación de las partículas víricas.

Para obtener el vector se utiliza una línea comercial de células de empaquetamiento humanas que expresa las proteínas gag-pol del virus de la leucemia murina (Mo-MuLV), así como las proteínas env del virus de la leucemia del mono Gibbon (GalV).

Identificación de riesgos potenciales

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

Teniendo en cuenta los pasos de lavado y lavado inactivante durante la modificación de los linfocitos T, aplicando la fórmula recogida en el "Documento de Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionado con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas



genéticamente mediante vectores retrovirales/lentivirales (2018)”, el promotor indica que obtiene una reducción > 6 logs, por lo que el riesgo de presencia de partículas virales libres en el producto terminado se considera insignificante.

- **Capacidad de transferencia génica debido a la formación de retrovirus competentes para la replicación (RCR)**

El análisis de la presencia de retrovirus competentes para la replicación (RCR) se realiza en los lotes del vector viral.

El banco de células productoras del vector y el lote del vector, destinado a ser utilizado en todos los ensayos clínicos, han sido analizados y no se han detectado RCR. Además, varios lotes de investigación CD30.CAR-T (B8 y B9) producidos utilizando el vector también se sometieron a ensayo mediante PCR y métodos de cocultivo, arrojando resultados negativos de presencia de RCR. Basándose en los resultados, el riesgo de RCR en los lotes clínicos se considera bajo.

La línea celular de empaquetamiento se somete a pruebas de detección de virus adventicios VIH-1/2, VHB/VHC, CMV, parvovirus B19, HTLV-I/II, VEB, VHH-6/-7/-8, etc.

El análisis se realiza mediante 1) amplificación en células SC-1 y detección mediante ensayo en placa XC y 2) amplificación en células humanas 293 y detección en PG-4(S+/L-)

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

El producto se almacenará en salas de acceso restringido de los centros hospitalarios que participan en el ensayo clínico, en la fase de vapor de un tanque de nitrógeno líquido asignado a este tipo de producto.

Para el tratamiento del paciente, el producto criopreservado se trasladará desde el lugar de almacenamiento hasta la zona donde se realizará la descongelación. La bolsa de criopreservación se transferirá en un recipiente criogénico seco secundario cerrado, a prueba de rotura y derrames.

El personal manipulará el producto con guantes estériles desechables. La bolsa de criopreservación que contiene el producto se introducirá en una bolsa secundaria resellable, que se sellará para evitar posibles fugas y proteger los puertos de la contaminación. La bolsa de criopreservación contenida en la bolsa secundaria resellable se descongelará a 37 ± 1 °C utilizando un baño de agua o un método de descongelación en seco.

El producto se administrará a través de la línea de infusión y el catéter/aguja. Todo el material sanitario utilizado en la administración del producto será de un solo uso y estéril. El personal sanitario utilizará guantes estériles y adoptará las precauciones universales al realizar la administración.

Las muestras de los pacientes para su análisis dentro del centro hospitalario serán etiquetadas y transportadas en contenedores cerrados, en envases o recipientes sellados, con material absorbente para retener el líquido en caso de derrame. El contenedor exterior debe ser impermeable y a prueba de fugas. Si al abrir el contenedor externo se observara que se ha producido un derrame, se recogerá con material absorbente y se eliminará de acuerdo con el procedimiento de gestión de derrames. El contenedor, si es reutilizable, se desinfectará adecuadamente.

El transporte de las muestras que se analicen fuera del centro hospitalario se realizará de acuerdo con los reglamentos relativos a las mercancías peligrosas de la clase 6.2 y de conformidad con las directrices del ADR y de la IATA, cuando proceda, que definen las normas que deben seguirse para la expedición de muestras biológicas (infecciosas y de diagnóstico) y de agentes biológicos a transportar



con garantías de seguridad y cumpliendo los reglamentos vigentes para el transporte de mercancías peligrosas por carretera, ferrocarril y avión.

Todos los residuos generados se eliminarán en contenedores especiales para residuos biopeligrosos. Estos contenedores serán etiquetados debidamente y retirados para ser gestionados por una empresa externa.

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 de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB). 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, 11 de diciembre de 2020