



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/07)

Título del ensayo

Estudio en fase 1/2, sin enmascaramiento y con un solo grupo para evaluar la seguridad, eficacia y cinética celular/farmacodinámica del ALLO-501A, tratamiento alogénico anti-CD19 con linfocitos T CAR, y el ALLO-647, anticuerpo monoclonal anti-CD52, en sujetos con linfoma de células B grandes recidivante o resistente al tratamiento.

Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG (ALLO-501A) se compone de linfocitos T alogénicos procedentes de un donante humano que se modifican genéticamente por medio de un vector lentiviral sin capacidad de replicación/autoinactivante para que expresen un receptor quimérico para el antígeno (CAR) dirigido contra el antígeno CD19 y en el que se inactivan los genes TRAC y CD52 por medio de la técnica de modificación del genoma TALEN.

Características del ensayo

ALLO-501A se administrará en una sola dosis intravenosa. La dosis máxima es de 120×10^6 linfocitos T con CAR.

En el ensayo participarán el Hospital Universitari Vall D Hebron, el Instituto Catalán de Oncología, el Hospital Universitario 12 de Octubre, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Hospital Universitario de Salamanca, el Hospital Universitario Donostia, el Hospital Universitario La Paz y el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Identificación de riesgos potenciales

-Presencia de partículas virales libres

El modelo de eliminación de impurezas del proceso de fabricación permite predecir un nivel desfavorable de vector lentiviral residual. Desde el momento de la introducción del vector lentiviral el día 4 del proceso de fabricación de 20 días, se emplean numerosos lavados e intercambios de medios que eliminan efectivamente las impurezas derivadas del producto y el proceso. No se esperan niveles detectables de VLV residual en el medicamento.

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

Para la detección de lentivirus competentes en replicación se utiliza la línea celular C8166. Y detección de p24 del VIH-1 mediante un ELISA, y detección de la secuencia de la envoltura VSV-G mediante una qPCR.

Hasta la fecha, todos los lotes de ALLO-501A LVV y de medicamento han dado negativo en las pruebas de detección de RCL.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Una vez que los centros sanitarios reciban el producto en investigación, se mantendrá en los viales estériles y dichos viales se conservarán en un envase hermético (es decir, un vaso Dewar/congelador



de nitrógeno líquido). Los viales permanecerán sellados durante el proceso de descongelación y no se abrirán hasta que se hayan colocado dentro de la cabina de seguridad biológica.

Una vez en la cabina, las células se extraerán en una jeringa del tamaño adecuado y se tapanán. Antes de transportar la jeringa a la habitación del paciente, esta se colocará en un envase secundario (puede ser de plástico u otro material distinto) a fin de evitar un posible contaminación o exposición accidental. El transporte de células fuera del laboratorio de bioseguridad se debe llevar a cabo con ayuda de una bandeja o carrito para evitar una exposición accidental.

Las muestras que salgan del centro se transportarán en un contenedor rígido, sellado y debidamente etiquetado. Estos contenedores cumplen con las normas internacionales para el transporte seguro de muestras biológicas. Además de los contenedores rígidos, las muestras se guardarán en bolsas de plástico herméticas para evitar un derrame accidental.

La indumentaria del personal, que debe llevar puesto en todo momento, debe incluir unas gafas de seguridad, unos guantes y una bata de protección para evitar la exposición cutánea.

La descontaminación tras la administración debe seguir los procedimientos normalizados de trabajo del hospital. En caso de que se produzca un derrame accidental, se cubrirá el derrame con servilletas de papel y se aplicará hipoclorito de sodio al 1 % empezando por el perímetro y llegando hasta el centro.

Todos los materiales y el producto en investigación no utilizado se deben eliminar conforme a los procedimientos de los centros hospitalarios como residuos de riesgo biológico.

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 6 de junio de 2023