



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/15)

### Título del ensayo

Estudio multicéntrico fase I/IIa de infusión de linfocitos T autólogos de sangre periférica expandidos y modificados genéticamente mediante transposones de la familia *Sleeping Beauty* para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3 $\zeta$  y huEGFRt (TranspoCART19), en pacientes con linfoma de células B en recaída o refractario, del promotor Fundación del Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL).

### Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, TranspoCART19, son linfocitos T autólogos de sangre periférica expandidos y modificados genéticamente mediante transposones de la familia *Sleeping Beauty* para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3 $\zeta$  y huEGFRt.

El sistema de Transposones de la familia *Sleeping Beauty* (SB) consta de dos elementos, por un lado, el transposón que es el que lleva el receptor de antígeno quimérico (CAR, del inglés *Chimeric Antigen Receptor*) que se integra en el genoma de las células, y por otro lado la enzima transposasa, que media la integración del transposón en el genoma. Para la generación del medicamento en investigación TranspoCART19 se electroporan los dos componentes del sistema en linfocitos T autólogos seleccionados y activados de cada paciente.

Por un lado, se utiliza el ARN mensajero (ARNm) de la transposasa SB100X (versión mejorada de la transposasa SB) para incrementar la eficacia de transposición 100 veces sintetizado *in vitro*. Por otro lado, se emplea un minicírculo (MC) de ADN que porta el CAR, el cual deriva del plásmido pT2-EF1a-19BBz-T2A-EGFR en el que elimina todas las secuencias bacterianas, dejando sólo la secuencia incluida entre las dos regiones terminales repetidas invertidas o TIRs (del inglés *terminal inverted repeats*), que son las secuencias que reconoce la transposasa SB100X necesarias para la integración del transposón en el genoma de las células.

### Características del ensayo

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

En el ensayo participarán el Hospital Universitario de Salamanca, Clínica Universidad de Navarra, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Virgen del Rocío, Hospital Institut Català d'Oncologia, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Hospital Universitario de Navarra.

### -Manipulación, control y tratamiento de residuos

Se seguirán siempre las pautas establecidas en el manual del producto (proporcionado a los centros) para su manipulación y transporte, atendiendo a las necesidades del producto en investigación (IMP) para conservar la viabilidad y manteniendo las correspondientes medidas de bioseguridad. El transporte se realizará desde la zona de almacenamiento hasta la zona de preparación y/o administración.



El IMP está congelado. En el momento de la administración al paciente, las células se retirarán del tanque de N<sub>2</sub> siguiendo los protocolos establecidos. La descongelación se puede realizar en un baño de agua (o siguiendo el protocolo validado en el centro infusor) en el lugar de almacenamiento o a pie de cama del paciente. En este segundo caso, se trasladará el IMP hasta la habitación donde se vaya a realizar la infusión en un tanque de N<sub>2</sub> portátil (o en su defecto en otro medio de transporte validado) y se descongelará y se administrarán de forma intravenosa sin ninguna manipulación adicional.

El transporte de la bolsa de criopreservación del IMP se realizará en el interior de un casete metálico o de cartón. Este casete se introducirá en un rack metálico y a su vez éste, dentro de un contenedor portátil de nitrógeno en fase gaseosa con un registrador continuo de temperatura.

Si el IMP se transporta descongelado se realizará con embalaje sistema triple básico a temperatura ambiente dentro de la primera media hora tras la descongelación: recipiente primario impermeable y estanco, embalaje/envase secundario estanco, impermeable y resistente que encierra y protege el recipiente o recipientes primarios, y embalaje/envase exterior para proteger el contenido de los elementos externos, como daños físicos, mientras el bulto se encuentra en tránsito.

Se aplicarán medidas de contención para riesgo tipo 2. Se deberán utilizar las barreras primarias que correspondan, tales como máscaras contra salpicaduras, protección facial, batas y guantes y contar con barreras secundarias, etc., con el objetivo de minimizar los riesgos a la salud y la seguridad del personal involucrado. Durante la descongelación y preparación de las células para su administración se debe utilizar el EPI correspondiente.

Deben realizarse la descontaminación/limpieza después de la administración de acuerdo con los procedimientos del centro. La selección de desinfectantes se rige por la política del hospital.

El material que entre en contacto con el OMG se eliminará como residuo de riesgo biológico, del grupo III, de acuerdo con los procedimientos de cada centro.

Las muestras biológicas obtenidas de los pacientes para los análisis rutinarios dentro de la práctica habitual (hemograma, bioquímica, etc.): se obtendrán, manipularán y transportarán de acuerdo con protocolos internos de cada centro para sangre y tejidos humanos (nivel de riesgo 2).

**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 3 de junio de 2023