



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/24)

Título del ensayo

Estudio abierto con ampliación y aumento de dosis para evaluar la seguridad, la expansión, la persistencia y la actividad clínica de UCART22 (células T modificadas alogénicas que expresan el receptor de antígeno quimérico anti-CD22) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) recidivante o resistente que expresa CD22+, del promotor Collectis S.A.

Características del ensayo

El volumen máximo que puede recibir un paciente de max 80kg durante el estudio es de 20.0 ml, lo que corresponde a una dosis de 400×10^6 células CAR+.

En el ensayo participará el Hospital Universitario Virgen del Rocío, el Hospital Universitario de Salamanca, la Clínica Universidad de Navarra y el Hospital Vall d'Hebron.

Características del organismo modificado genéticamente

UCART22 es un producto de células T humanas alogénico compuesto por células humanas criopreservadas transducidas *ex vivo* con un vector lentiviral que expresa CAR anti-CD22 y RQR8, y electroporadas con ARNm codificando TALEN[®] para la disrupción de los genes TRAC y CD52.

La inactivación del gen TRAC previene la expresión en la superficie celular del receptor de células T de tipo $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$), minimizando el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

La inactivación del gen CD52 es para permitir el uso de un anticuerpo monoclonal anti-CD52 (por ejemplo, alemtuzumab) como parte del régimen de linfodepleción administrado antes de la infusión de UCART20x22.

RQR8, es un receptor que permite la depleción de células utilizando un anticuerpo monoclonal.

Los leucocitos utilizados para la fabricación de células UCART22 proceden de donantes sanos VIH y HTLV negativos. Los glóbulos blancos recogidos se someten además a pruebas para detectar la ausencia de virus humanos, incluidos el VIH-1/VIH-2 y el HTLV-1/HTLV-2.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Ausencia de virus competentes en replicación (LCR)

Cada lote de vector lentiviral fabricado, así como cada lote de células UCART22, es controlado para confirmar la ausencia de replicación mediante un ensayo de detección de LCR.

Para la detección de lentivirus competente de replicación (LCR) se utiliza una línea celular detectora.

Los cultivos se examinan en cada pasaje para detectar el efecto citopático y se analiza la actividad de la transcriptasa inversa.

En ausencia de efecto citopático y de actividad de la transcriptasa inversa, se concluye que el artículo de prueba es negativo. Si se detecta efecto citopático o actividad de la transcriptasa inversa en el artículo de ensayo, se concluye que puede haberse detectado retrovirus infeccioso en los cultivos inoculados con el artículo de ensayo. En este caso, pueden realizarse más pruebas de confirmación



mediante un ensayo de infectividad para determinar si la actividad la transcriptasa inversa se debe a un retrovirus infeccioso.

Para el producto UCART22, el ensayo LCR se realiza en la muestra sustitutiva del producto final.

Se establece el límite de detección y el criterio de aceptación para la liberación del producto.

-Presencia de partículas virales libres

Para el cálculo del índice de reducción se basan en el Documento de Buenas Prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínico con células humanas modificadas genéticamente.

El índice de reducción calculado de forma conservadora apoya la conclusión de que las partículas lentivirales residuales en el producto UCART22 se han reducido a concentraciones insignificantes.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Durante la manipulación y administración del OMG se aplicarán medidas higiénicas hospitalarias estándares. El transporte interno se realiza en un embalaje cerrado, a prueba de roturas y de fugas. Durante la toma de muestras y los análisis posteriores se aplicarán medidas higiénicas hospitalarias estándar. Las muestras se almacenarán en un contenedor cerrado en las instalaciones de acceso restringido.

Antes de preparar o proceder a la infusión intravenosa de UCART22, el personal del centro debe llevar equipamiento/ropa de protección personal (que se adaptará de acuerdo con las normas de cada hospital): bata de laboratorio, guantes, protección ocular, vestimenta larga para evitar la exposición de la piel y calzado cerrado.

Los viales usados se colocan en un recipiente transparente, cerrado y estéril hasta que se complete el registro de contabilidad del producto de investigación. Seguidamente, estos viales deben desecharse según los procedimientos del centro para la manipulación de productos de riesgo biológico.

El personal del centro encargado de la preparación del producto debe lavarse bien las manos al final del procedimiento de preparación. El personal médico encargado de la administración del producto deberá lavarse bien las manos al final del procedimiento de administración.

Durante la administración de UCART22 al paciente, deben mantenerse en todo momento las precauciones universales, según los procedimientos del centro hospitalario.

Todos los materiales desechables que hayan estado en contacto con el OMG durante su preparación y administración se eliminarán como residuos hospitalarios biológicos. Los materiales no desechables se desinfectan con detergentes de desinfección adecuados y validados o se esterilizan en autoclave. Los residuos del muestreo y del procesamiento de las muestras se eliminan como residuos hospitalarios biológicos.

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 10 de marzo de 2024