



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CELULAS CAR T ANTI-CD19 MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/22)

Título del ensayo

Estudio de fase I/II para evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia preliminar del CAR T anti-CD19 formulado en el lugar de asistencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractaria o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), del promotor CellPoint B.V.

Características del ensayo

El promotor propone un período de liberación de octubre de 2021 hasta octubre de 2031.

Participará en el ensayo el Hospital Clinic de Barcelona.

El producto BCN-CP01 son linfocitos T autólogos modificados genéticamente. La administración será una suspensión celular intravenosa a dosis fija, que estará comprendida entre $50^6 - 1^9$ células.

Características del organismo modificado genéticamente

El OMG, células anti-CD19 CAR T BCN-CP01, son linfocitos T autólogos modificados genéticamente *ex vivo*. Para su modificación génica se emplearán lentivirus modificados genéticamente, no competentes para la replicación, pseudotipados y portadores de la casete de expresión del receptor CAR T anti-CD19.

La obtención del vector lentiviral se llevará a cabo mediante la cotransfección de 4 plásmidos en células 293T: plásmido de transferencia que contiene la casete de expresión, plásmidos de empaquetamiento que contienen los genes que codifican las proteínas rev y gag-pol de VIH y el plásmido que codifica para la envoltura del Virus de la Estomatitis Vesicular (VSV).

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Ausencia de formación de virus competentes para la replicación.

Los lentivirus son infectivos, pero no replicativos, porque no contienen las secuencias requeridas para la formación de lentivirus competentes para la replicación (LCR). Esto implica que una vez han infectado no son capaces de producir más OMG.

Además, para incrementar el nivel de seguridad, la información para generar partículas lentivirales ha sido fragmentada en diferentes vectores.

La línea celular de producción utilizada (células HEK/293T) no contiene HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, SIV u otros lentivirus relevantes que puedan conducir a la complementación y/o recombinación del vector lentiviral. Las células se cultivan en condiciones para prevenir la reinfección con lentivirus o retrovirus de otras fuentes durante el cultivo.



La ausencia de virus competentes para la replicación se demuestra durante la producción viral mediante secuenciación transgénica del sobrenadante lentiviral.

El ensayo se basa en el método descrito por Sastry *et al.*, 2003 (*Certification Assays for HIV-1-Based Vectors: Frequent Passage of Gag Sequences without Evidence of Replication-Competent Viruses*, Molecular Therapy Vol. 8, No. 5, November 2003). El ARN lentiviral se retrotranscribe mediante un cebador ubicado en el extremo 3' del genoma viral. El cDNA obtenido se utiliza para amplificar VSV-G. La sensibilidad del ensayo para la detección de VSV-G es de 100 copias.

En los lotes analizados no se ha detectado la presencia de LCR.

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

Para demostrar que las partículas lentivirales residuales infecciosas se han reducido a concentraciones insignificantes se calcula la tasa de reducción utilizando la fórmula recogida en el “Documento de buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente” disponible en la [web de la CNB](#). Los resultados obtenidos teniendo en cuenta el título viral, los pasos de lavado e incubaciones a 37°C durante el proceso de fabricación, muestran una tasa de reducción de 2 unidades logarítmicas, por lo que el riesgo de partículas víricas en el producto final es insignificante.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

En el Hospital Clinic de Barcelona se llevará a cabo la producción (actividad A/ES/17/42), almacenamiento, preparación y administración del OMG, las actividades clínicas de seguimiento, los análisis de las muestras y el control y destrucción del producto no utilizado y los residuos generados.

El personal sanitario implicado en el manejo y la administración del producto llevará pijama de un solo uso, guantes y calzado de sala.

En caso de rotura accidental, se señalará la zona para alertar a los usuarios y se lavarán las superficies siguiendo los procedimientos internos del hospital. El promotor, además, recomienda que:

- Se dé a conocer a todo el personal técnico del laboratorio que se encuentre en la sala en ese momento.
- Se use vestimenta aislante (bata impermeable de protección y guante resistente doble guante).
- Se añada lejía diluida al 10% si es posible. En caso contrario, se realice limpieza y desinfección viricida validada.
- Se limpie el derrame con papel absorbente.
- Se registre como una incidencia.

En caso accidental de contacto el trabajador deberá lavar la zona de la piel con agua abundante y jabón. En caso de accidente percutáneo (cortes, pinchazos, etc. se seguirán los procedimientos propios de los centros en el manejo de muestras potencialmente infecciosas.

En el caso de salpicaduras de sangre o fluidos a piel intacta se realizará lavado abundante con agua y jabón. Para el caso de salpicaduras de sangre o fluidos a mucosas, lavado inmediato con agua abundante y se acudir inmediatamente al Servicio de Urgencias donde se seguirá el protocolo asistencial correspondiente.



El material biológico y todo el material en contacto con dicho material se eliminarán como residuos sanitarios específicos o de riesgo. Los residuos se depositarán en contenedores homologados.

Todo el equipo y las superficies de trabajo deben ser limpiadas con lejía.

Las muestras biológicas que se obtienen de pacientes que han recibido tratamiento, son tratadas como potencialmente infectivas. El personal implicado en el transporte y manipulación debe hacerlo conforme a los procedimientos de su centro para material potencialmente infectivo, evitando derrames accidentales.

Por norma cualquier paciente que padezca o haya padecido una neoplasia hematológica no puede donar sangre ni médula ósea. Además, las células T son células totalmente diferenciadas y terminales con una vida aproximada de varios años. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos su persistencia se ve limitada por un rechazo inmunológico y por agotamiento funcional de los mismos.

En estudios usando OMG para reconocer a CD19 se ha encontrado persistencia del OMG entre 14 y 49 meses después de la infusión. No se contemplan normas específicas una vez que el paciente es dado de alta. Si bien se les entrega una tarjeta que los identifica como pacientes que reciben terapia CAR T y se incluye información en la Hoja de información y consentimiento del paciente, específica del ensayo.

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 los 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). 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 noviembre de 2021