



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS T HUMANAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/14)

Título del ensayo

Seguridad y eficacia del tratamiento con hCD1a-CAR T (OC-1), en pacientes con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico de células T en recaída/refractaria (R/R T-LLA/LL)”, del promotor OneChain Immunotherapeutics

Organismo modificado genéticamente

El OMG, hCD1a-CAR T (OC-1), consiste en linfocitos T de pacientes transducidos con el vector lentiviral auto-inactivante para expresar el receptor quimérico sintético con un scFv humanizado anti-CD1a (hCAR-CD1a), conjugado con el dominio coestimulador y un dominio de señalización.

Los vectores lentivirales utilizados son de tercera generación (se utilizan 4 plásmidos para su producción lo que aumenta su seguridad). Además, son vectores mejorados, ya que contienen secuencias que mejoran su expresión y autoinactivantes (deleciones en las LTR por lo que una vez integradas no son activas). Estos vectores están basados en el lentivirus HIV-1 al cual se le han eliminado los genes accesorios y también alguno regulador. Estos vectores están pseudotipados con la envuelta VSV-G (virus de la estomatitis vesicular G).

El vector se produce mediante cotransfección de 4 plásmidos en células HEK293T: el vector de transferencia, que contienen las secuencias para el receptor quimérico, y los vectores que contienen la información para generar la cápside y envuelta.

Características del ensayo

El promotor prevé un período de liberación de septiembre 2022 a marzo 2025.

Los pacientes recibirán una dosis de $0.5-5 \times 10^6$ OMG/kg.

En el ensayo participarán el Hospital Clínic y el Hospital Sant Joan de Déu.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Presencia de partículas virales libres

Para demostrar que las partículas lentivirales residuales infecciosas se han reducido a concentraciones insignificantes de acuerdo con las [Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente](#), se ha calculado una “Tasa de reducción” de 3.65×10^7 por lo que cumple el mínimo exigido para pasar de BSL-2 a BSL-1 (la tasa de reducción > 100).

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

Los lentivirus son infectivos, pero no replicativos porque no contienen las secuencias requeridas para la formación de virus competentes en replicación (RCL). 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.



Por otro lado, 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.

Para demostrar la ausencia de virus competentes para la replicación durante la producción viral y en el OMG, en cada producto obtenido (único para cada paciente y autólogo), y previo a la liberación del mismo, se extrae una alícuota de las células transducidas (OMG) antes de formularlas para su criopreservación. En esta alícuota, se confirma la ausencia de RCL mediante una PCR cuantitativa específica para el gen VSV-G. Se han analizado lotes pilotos en los que no se ha detectado RCL.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El medicamento en investigación se distribuirá desde el centro productor a los centros participantes por transporte en hielo seco en cajas de poliestireno con nieve carbónica siguiendo la normativa local y de regulación europea sobre el transporte de muestras. El centro productor es el Hospital Clinic de Barcelona (HCB) - Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB), que dispone de instalación autorizada para realizar actividades de utilización confinada de tipo 2 (número de notificación A/ES/17/I-21) y de autorización de la actividad (número de autorización A/ES/17/42)

El Medicamento en investigación se transportará empaquetado y embalado para preservar al máximo las condiciones óptimas del Producto final y se realizará conforme a lo establecido en un procedimiento específico de transporte.

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

Todo el personal será informado de que el OMG se considera un producto de riesgo 2 y estará formado para su manipulación siguiendo las normas adecuadas para el nivel de bioseguridad 2 (manipulación del producto, equipos y materiales utilizados, correcta eliminación de residuos, etc.). Cualquier residuo generado durante la actividad de manipulación del OMG o que haya podido estar en contacto con el producto se considera residuo de categoría III.

Las muestras se transportarán empaquetadas y embaladas para preservar al máximo sus condiciones óptimas. Los OMG están sujetos a la normativa internacional de transporte de mercancías peligrosas. Los OMG no infecciosos se adscriben a la Clase 9 de transporte de mercancías peligrosas (sustancias y objetos peligrosos varios, incluidas las sustancias peligrosas para el medio ambiente) de acuerdo con la “Guidance on regulations for the transport of infectious substances” (WHO, 2017), y deben transportarse en triple contenedor.

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 22 de septiembre de 2022.