



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/16)

### **Título del ensayo**

Estudio en fase Ib/II, multicéntrico y abierto, para evaluar la seguridad y la eficacia de AUTO1, un tratamiento de linfocitos T CAR dirigido a CD19, en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante o refractaria, de la empresa Autolus limited.

### **Características del ensayo**

El promotor propone un período para la liberación de noviembre 2020 a marzo 2021.

En el ensayo participará el Hospital Universitario Vall d'Hebron - Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO)

Se administrará el OMG en dosis divididas, generalmente con un intervalo de aproximadamente 10 días ( $\pm 2$  días), después de un tratamiento de quimioterapia de precondicionamiento. La duración total de la administración del OMG será de hasta 30 minutos para cada perfusión (dosis única o dividida). Está previsto que, aproximadamente, 4 pacientes reciban tratamiento. Se administrará de 10-410 millones de linfocitos T modificados genéticamente. Los pacientes serán hospitalizados durante 10 días después de la primera perfusión de AUTO1 o más tiempo si es necesario, para su control y tratamiento. Se obtendrán muestras de sangre en varios momentos como; antes del tratamiento, 1, 3, 6 y 12 meses después del tratamiento durante al menos 5 años y, posteriormente, anualmente durante 6-15 años después del último tratamiento.

### **Organismo Genéticamente Modificado**

El OMG (AUTO1) consiste en linfocitos T autólogos que son modificados genéticamente *ex vivo* con un vector lentiviral de tercera generación derivado del VIH-1 con deficiencia de replicación, pseudotipado (VSV-G) y, por lo tanto, capaz de transducir una variedad de células de mamíferos que no se dividen

El transgén insertado incluye el promotor transcripcional que dirige el transgén del receptor CAR, constituido por el fragmento variable de cadena sencilla que deriva de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 y la región transmembrana se deriva de los dominios transmembrana y los endodominios de CD8 humano, 41BB humano y CD3 $\zeta$  humano. El transgén se transcribe en ARNm y la proteína resultante se expresa en la superficie celular del linfocito T.

### **Identificación de riesgos potenciales**

#### **-Ausencia de partículas virales libres**

Como parte del proceso de fabricación, se realizan lavados e intercambios de medios. Los estudios realizados han demostrado una reducción promedio de 2,4 log<sub>10</sub> en las partículas virales residuales



(medida por la concentración de VIH Gag p24, que representa p24 libre, partículas virales vacías o defectuosas y partículas virales infecciosas).

Se estima que la vida media extracelular de los vectores retrovirales es de entre 3,5 y 8 horas a 37°C, siendo de 6 horas para los vectores pseudotipados con VSVG. El proceso de fabricación de AUTO1 incluye un período de crecimiento posterior al lavado del vector de aproximadamente 4 días a 37°C. Por tanto, el nivel de partículas virales infecciosas residuales en el producto farmacéutico se considera insignificante.

### **-Capacidad de transferencia génica debido a la formación de lentivirus competentes para la replicación (LCR).**

Cada lote de vector destinado al uso en la producción del medicamento en investigación se analiza para detectar lentivirus competentes para la replicación. Las pruebas se realizan en muestras del vector final y de las células de fin de producción utilizando el análisis QFPERTE. Además, el producto farmacéutico final (AUTO1) se somete a pruebas para detectar la presencia de lentivirus competentes para la replicación como parte de la estrategia de control para la liberación del producto farmacéutico utilizando una PCR cuantitativa para detectar el ADN de la glicoproteína VSVG como indicador de la competencia para la replicación.

El criterio de aceptación de los lotes es la ausencia de LCR. Hasta el momento no se han detectado LCR en los lotes fabricados.

### **-Manipulación, control y tratamiento de residuos**

El producto AUTO1 se almacena en el Banc de Sang i Teixits (BST).

El producto AUTO1 se traslada al lugar de preparación en un contenedor en fase vapor para su descongelación. La bolsa debe dejarse en su envoltorio y colocarse en un baño de agua a 37° C.

Una vez descongelado se transportará en contenedores de clase UN 3373, que cumpla con los requisitos de directivas P650-ADR 2003, RID 2003, Código IMDG 2003 y Recomendaciones P650-UN sobre transporte de mercancías peligrosas, al Departamento de Hematología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, el lugar de administración. Estos contenedores soportan, sin fugas, una presión interna diferencial de al menos 95 kPa (0,95 bar). Dentro del contenedor, se introduce una bolsa principal que contiene un paquete superabsorbente que está diseñada para absorber 1.200 ml.

Al recibir el producto descongelado en la sala de infusión se desembalará el producto del contenedor.

Durante la administración del producto el personal usará bata, mascarilla y guantes, y utilizarán técnicas asépticas durante el proceso de administración. En la unidad de administración dispondrán del material adecuado para utilizar en caso de derrame accidental del producto (material absorbente, etanol al 70% u otro desinfectante eficaz de amplio espectro). En el caso de derrames con cantidades importantes de sangre o derivados, el derrame debe eliminarse con una sepiolita o material absorbente desechable similar.

Todas las muestras del laboratorio local se analizarán en el Laboratoris Clinics Vall d'Hebron. Las muestras de suero de pacientes se almacenarán en el departamento de Hematología para su envío a Laboratorios Centrales fuera de España.

Todo producto que haya estado en contacto con el OMG se eliminará de acuerdo con las pautas de desechos biológicos peligrosos del hospital.



**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). 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, 4 de noviembre de 2020