



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/08)

Título del ensayo

Estudio abierto de fase 1/2 para evaluar la seguridad y la eficacia de las células T autólogas con receptor de antígeno quimérico CD19-específico (CABA-201) en sujetos con lupus eritematoso sistémico activo, del promotor Cabaletta Bio, Inc.

Características del ensayo clínico

El medicamento en investigación se administra por infusión intravenosa.

El ensayo se realizará en la Clínica Universidad de Navarra.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, CABA-201, son células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante transducción con un vector lentiviral para expresar un CAR anti-CD19.

El vector lentiviral está diseñado como un lentivirus pseudotipado con la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), de tercera generación, autoinactivante, con replicación defectuosa, que se utiliza para la integración estable del receptor quimérico CAR anti-CD19 y secuencias reguladoras asociadas.

El transgén CABA19-IC78 consta de las secuencias que codifican una cadena pesada variable y una cadena ligera variable unida a la bisagra de CD8 α humana, seguida por el dominio transmembrana de CD8 humano y los dominios de señalización de cadenas coestimuladores 4-1BB (CD137) y CD3 ζ .

La obtención del vector viral se realiza mediante la transfección de células con el plásmido de transferencia, que contienen la secuencia del receptor quimérico, y tres plásmidos que codifican para las proteínas gag/pol, rev y VSV-G.

Evaluación del riesgo

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado (LCR)

Se han implementado controles de fabricación para la detección de LCR. Las pruebas se realizan al final de la producción de células y sobrenadante (mediante qPCR para detectar VSV-G) durante la fabricación de lentivirus. Los resultados positivos de la qPCR para VSV-G se enviarán para pruebas biológicas de LCR utilizando una línea celular permisiva, para confirmarlo o rechazarlo.

Se han establecido los límites de detección para ambos ensayos y el criterio de aceptación. Los lotes fabricados hasta el momento cumplen con el criterio de aceptación.

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

La caracterización del proceso de fabricación indica que para el día 7 de los 9 días totales, la infectividad del vector lentiviral es insignificante. Se realizaron cálculos teóricos que indican que un ~99,9955 % y ~97,768 % de aclaramiento se obtendrían independientemente del lavado del vector viral y de la semivida de desintegración del vector viral. La combinación de lavado celular y semivida lentiviral daría como resultado una reducción total de ~99,99997 %. Estos cálculos teóricos



corroboran aún más la conclusión de los datos de caracterización de que hay cantidades insignificantes de partículas residuales de vectores virales infecciosos en el producto terminado.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El promotor proporcionará a todos los centros formación sobre el estudio, incluida la recepción, el almacenamiento y la manipulación del producto.

No se esperan riesgos adicionales además de los que se encuentran al administrar productos sanguíneos celulares y al manipular muestras de sangre del paciente. Se deben usar guantes y bata siguiendo los procedimientos del centro para manipular productos celulares o sanguíneos.

Las personas encargadas de la preparación de la muestra para la inyección serán personal cualificado. El personal manipulará las muestras con guantes estériles de un solo uso. La bolsa que contiene el producto se meterá en una bolsa zip estéril y se descongelará en un baño en la cabecera del paciente. Una vez descongelada la bolsa, se conectará la bolsa a un equipo de transfusión.

Las posibilidades de contacto del manipulador con el OMG durante la preparación son mínimas porque se trabaja en un sistema cerrado en el que no hay contacto del producto ni con el manipulador ni con el ambiente.

La descontaminación y limpieza de la habitación después de la infusión de linfocitos T seguirá los procedimientos estándar del hospital para productos sanguíneos. Una vez finalizada la preparación e infusión de las células, se limpiará la superficie donde se hayan preparado las células y el material no desechable que se haya utilizado con desinfectantes validados en los protocolos de limpieza (Anioxy spray o limoseptic) y se desechará todo el material utilizado (p. ej., artículos de plástico, agujas, guantes, gasas, algodón, etc.) en los contenedores adecuados de material de riesgo biológico.

Todo producto que requiera destrucción debe desecharse como residuos con riesgo biológico, de acuerdo con los procedimientos del centro.

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 6 de mayo de 2024