



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/44)

Título del ensayo

Estudio fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico, para comparar la eficacia y la seguridad de BMS-986393, una terapia de células CAR-T dirigida a GPRC5D, frente a regímenes estándar en sujetos adultos con Mieloma Múltiple Recidivante o Refractario resistente a la lenalidomida, del promotor Celgene Corporation.

Características del ensayo

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario de Salamanca, la Clínica Universidad de Navarra y el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

BMS-986393 se perfundirá una vez por paciente a una dosis objetivo de 150×10^6 linfocitos T viables CAR positivos (linfocitos T CAR+).

Organismo modificado genéticamente

El OMG, BMS-986393 (también denominado CC-95266), consta de linfocitos T de pacientes transducidos con un vector lentiviral que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) específico del receptor acoplado a la proteína G de clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D) y dirigido contra células que expresan GPRC5D.

El vector lentiviral es defectuoso para la replicación, autoinactivado y pseudotipado con la envuelta de glucoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV), alterando así el rango de huéspedes al del VSV.

El vector aloja el fragmento de CAR específico de GPRC5D entre las secuencias del 5'LTR al 3'LTR.

El vector lentiviral es de tercera generación, y para su obtención el genoma se divide entre plásmidos que codifican los segmentos y genes necesarios para su obtención: la glicoproteína de la cubierta está en un plásmido, los genes *gag* y *pol* (derivado del VIH-1) en otro plásmido y el gen *rev* (derivado del VIH-1) en un tercer plásmido. El transgén está codificado en un plásmido de transferencia (derivado del VIH-1 pero autoinactivado debido a una delección en el 3'LTR). Además, se añade un plásmido suplementario que codifica un pre-ARNsn U1 modificado que puede aumentar el título del vector lentiviral. Todas las secuencias se facilitan *en trans* por la transfección de plásmidos en la línea celular HEK293T que solo permite la expresión transitoria de estos constructos durante la etapa de producción del vector viral.

Evaluación del riesgo

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

La ausencia de formación de lentivirus competentes para replicación (LCR) a nivel del sistema de producción viral y el producto terminado se demuestra por:



1) Diseño de vector para reducir al mínimo la presencia de secuencias necesarias para la formación de LCR.

El vector lentiviral es incompetente para la replicación y se han mejorado para reducir el riesgo de generación de LCR que puede surgir de la recombinación de componentes del vector viral de genoma partido. Es improbable que se puedan generar LCR debido a la recombinación de las regiones homólogas entre todos los plásmidos, porque i) la homología mínima y ii) precisaría múltiples acontecimientos de recombinación.

2) Ausencia de formación de LCR en el sistema de producción viral.

Se realizan pruebas de LCR como parte de la liberación de la línea celular de empaquetamiento (células del final de la producción (EOPC)) y el producto vector (PV) final para asegurar la ausencia de formación de LCR durante el proceso de fabricación del vector. Los ensayos se han validado y se realizan de acuerdo con las directrices de la Ph. Eur. y la orientación de la FDA:

-En la EOPC, los LCR se estudian mediante un ensayo de cocultivo en células detectoras seguido por una detección de transcriptasa inversa en el líquido sobrenadante mediante el ensayo de PCRs de transcriptasa inversa potenciada por el producto (PERT).

-En el PV, debido a la diferente naturaleza de las muestras estudiadas, el protocolo del ensayo de LCR es ligeramente diferente, pero como en EOPC, se analiza la presencia de transcriptasa inversa mediante PERT.

Los resultados de las pruebas en la EOPC y el PV se confirman como negativos para LCR antes de la liberación del lote de vector lentiviral. Hasta el momento los lotes EOPC y el producto vector fueron negativos para LCR.

3) Ausencia de LCR en el producto terminado, es decir, las células modificadas genéticamente.

Los primeros 40 lotes clínicos de BMS-986393, de un total de 142 lotes fabricados hasta julio de 2024, han sido estudiados en cuanto a LCR y todos los resultados han sido negativos. La prueba de LCR en el producto terminado analiza la presencia de la secuencia de la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) mediante PCRs. El método cumple con las directrices de la FDA y de la Ph. Eur y es adecuado para el propósito previsto de detectar LCR.

4) Ausencia de LCR durante la monitorización del paciente después de la perfusión celular

Después de la perfusión a los pacientes, se realizarán pruebas de LCR en diferentes momentos en el ADN genómico obtenido mediante una extracción de sangre periférica y, si son positivas, se confirmarán en células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Las pruebas de LCR se realizarán usando un ensayo de PCRs cualificado basado en la detección de la secuencia de VSV-G. También se recogerán muestras de sangre periférica para LCR para realizar análisis en los momentos indicados en el protocolo de seguimiento a largo plazo (SEGLP) hasta 15 años después de la dosis del medicamento. El estudio se detendrá en caso de desarrollo de LCR detectable.

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

Las partículas de vectores lentivirales infecciosos residuales se han reducido a concentraciones insignificantes en el medicamento final BMS-986393 de acuerdo con la eliminación esperada durante el proceso de fabricación y en el conocimiento establecido sobre la plataforma procedente de otro producto CAR T interno en fase avanzada.



La eliminación de partículas infecciosas residuales del vector lentiviral está en función tanto de la reducción durante los pasos de lavado como de la degradación del vector durante el proceso de producción.

La eliminación teórica aportada a través del proceso de producción se calculó de acuerdo con el intercambio de medios durante el proceso y los pasos de lavado y sus volúmenes correspondientes introducidos y eliminados del proceso, teniendo en cuenta las recomendaciones del documento de [Buenas Prácticas](#).

Medidas de control

El producto en investigación crioconservado se transporta al centro clínico en recipientes de envío de vapor seco con nitrógeno líquido cualificados que mantienen la temperatura necesaria.

El día de la administración, hay dos opciones diferentes para descongelar el PEI y transportarlo hasta el paciente: i) descongelar las bolsas, preparar la dosis en las jeringas y transportar las jeringas preparadas y etiquetadas a la cabecera de la cama del sujeto a temperatura ambiente en un contenedor desinfectable, debidamente etiquetado, estanco e irrompible con una almohadilla de barrera protectora en el interior, ii) transportar el producto en investigación crioconservado a la zona de perfusión en el contenedor de envío con vapor seco o transferirlo a un contenedor de vapor seco de transporte y descongelar las bolsas y preparar la dosis en las jeringas en la cabecera de la cama del sujeto.

El personal del centro clínico será formado en los procedimientos de manipulación y administración, descongelación y contabilidad del producto, de acuerdo con el Manual de Administración del Producto de BMS-986393 y en los procedimientos de los centros para medicamentos y producto de basado en células modificadas genéticamente, potencialmente biopeligrosos.

La protección del personal del centro clínico se asegurará usando equipos de protección personal (p. ej., guantes, máscara, bata desechable, protección del pelo).

Los profesionales sanitarios deben emplear precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre.

En caso de vertido accidental del medicamento BMS-986393, la descontaminación y limpieza del hospital se realizan de acuerdo con los procedimientos del hospital, como llevar equipo de protección individual, cubrir el vertido con absorbente, aplicar un desinfectante aprobado por el hospital durante un tiempo de contacto adecuado y eliminación del residuo como biopeligroso.

Se usará etanol al 70% para la desinfección habitual de las superficies empleadas. En caso de un vertido, la superficie se tratará con cloro a 1.000 ppm

Cualquier BMS-986393 utilizado parcialmente o no utilizado (material restante en la bolsa), las bolsas, láminas de barrera absorbentes, cualquier suministro utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración intravenosa, debe eliminarse de acuerdo con los procedimientos del centro para la eliminación de residuos biopeligrosos. Las bolsas de transfusión y el equipo de protección utilizados se recogerán en una bolsa sellable y se colocarán en un contenedor debidamente etiquetado, que luego se llevará a la sala de residuos del centro médico. Los residuos y materiales contaminados se someterán a autoclave o se inactivarán mediante otros medios validados.



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 16 de diciembre de 2024