



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/19/15)

Título del ensayo

Ensayo clínico fase I/IIa para evaluar la viabilidad, seguridad y actividad antitumoral de linfocitos autólogos CAR-T SLAMF7 en mieloma múltiple, de la Universitätsklinikum Würzburg.

Características del ensayo

El promotor propone un período de liberación desde el 01/01/2020 hasta el 31/12/2023.

En el ensayo clínico participará la Clínica Universidad de Navarra. El OMG se administrará en una dosis única mediante infusión intravenosa.

Organismo Modificado Genéticamente

CAR-T SLAMF7 consiste en Linfocitos T autólogos modificados genéticamente mediante transferencia de genes utilizando como vector el transposón *Sleeping Beauty* (SB).

Las células T modificadas del paciente expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico de SLAMF7 (marcador de superficie celular que se expresa de manera elevada y uniforme en la superficie celular de las células del mieloma en pacientes con mieloma múltiple) y una versión truncada del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFRt).

El receptor CAR consiste en un dominio de unión scFv específico de SLAMF7 (huLuc63) fusionado a los dominios de señalización de cadena CD28 y CD3 (dominio transmembrana y dominio de coestimulación CD28 y un dominio de señalización CD3ζ).

El receptor quimérico CAR y la secuencia truncada de EGFR están separadas por un elemento de salto ribosomal T2A para asegurar la traducción de CAR y EGFRt en dos proteínas separadas y la expresión estequiométrica de ambas proteínas en la superficie de la célula T. La proteína EGFRt permite la detección y selección de células T CAR-positivas utilizando el anti-EGFR mAb Cetuximab.

Para la modificación de los linfocitos T se transfiere a las células un vector no viral que contienen la casete terapéutica flanqueada por repeticiones terminales invertidas en 5' y 3', que sirven como sitios de unión para la transposasa, y el ARNm de la transposasa.

Identificación de riesgos potenciales

-Estabilidad fenotípica y genotípica

El transposón que contiene el SLAMF7 CAR y la secuencia EGFRt se introduce en las células mediante transferencia génica mediada por SB. Debido a la integración en el genoma del huésped, estas secuencias estarán presentes como parte estable e integral del ADN del huésped. Ya que el ARNm no es tan estable como el ADN, la proteína transposasa sólo se expresa transitoriamente dentro de las células.



-Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

Las células humanas no pueden proliferar en el medio ambiente ya que solo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo *in vitro*. El OMG sólo es capaz de sobrevivir en el donante de células T (autólogo). En individuos no diana, el OMG es incapaz de sobrevivir debido a la incompatibilidad de HLA y por lo tanto no causará efectos inmediatos y/o diferidos en la salud. En caso de exposición accidental del personal el sistema inmunitario del individuo no diana reconocería las células del donante como ajenas y eliminaría el OMG.

-Genotoxicidad

Existe la posibilidad de que la inserción de material genético pueda producir la activación o inactivación transcripcional de genes celulares y mutagénesis por inserción con la posterior transformación maligna. Sin embargo, la transformación maligna nunca se ha observado en células efectoras diferenciadas como las células T humanas. Tampoco se ha observado nunca este fenómeno en las células SLAMF7 CAR-T en estudios preclínicos y clínicos que se han realizado durante más de 30 años.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Las células se administrarán en la cabecera de la cama del paciente. En una mesa de trabajo, situada en las proximidades del paciente, que estará previamente desinfectada con alcohol 70% para hacer un campo estéril.

Para el transporte de la bolsa de infusión desde la sala de almacenamiento al lugar de administración del producto, la bolsa de infusión se empaqueta en una bolsa de riesgo biológico como embalaje secundario.

No es necesario ninguna preparación del producto antes de su administración. El personal no tiene contacto en ningún momento con el OMG, ya que se trabaja en un sistema cerrado en el cual el contenido se administra vía intravenosa en el paciente mediante un catéter.

Una vez finalizada la preparación e infusión de las células, se limpiará la superficie y el material no desechable que se haya utilizado con desinfectantes alcohólicos. Las superficies que podrían haber estado en contacto con el OMG deben descontaminarse con desinfectantes.

El transporte de las muestras de los pacientes para su análisis se llevará a cabo según la normativa vigente utilizando contenedores estancos introducidos dentro de cajas cerradas provistas de capa absorbente que cumplen los requerimientos para el transporte de sustancias infecciosas de categoría B.

Se desechará todo el material utilizado que haya estado en contacto con el OMG en los contenedores especiales para residuos biopeligrosos.

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 de los mismos 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 7 de enero de 2020