



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/04)

Título del ensayo

Estudio de fase 2 de PHE885, linfocitos CAR-T dirigidos al antígeno de maduración de células B, en participantes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario, del promotor Novartis Farmacéutica S.A.

Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, PHE885, es un producto de células T autólogas humanas (CAR-T) que expresan una región extracelular compuesta por un dominio de fragmento variable de anticuerpo monocatenario humano con especificidad para el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA, CD 269).

El receptor consta además de dominios de señalización intracelular para iniciar la activación de las células T y la actividad antitumoral, y mejorar la expansión y la persistencia de las células T transducidas. Al unirse a las células que expresan BCMA, el CAR transmite una señal para promover la expansión, activación, eliminación de células diana y persistencia de las células T.

El OMG se obtiene mediante la modificación *in vitro* de los linfocitos T utilizando un vector lentiviral, pseudotipado, auto-inactivante, deficiente para la replicación, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1). El vector se basa en un sistema de cuatro plásmidos para maximizar la seguridad y minimizar el riesgo de recombinación, así como la homología entre el plásmido de transferencia (que contiene la casete de expresión) y los plásmidos auxiliares (que contienen los genes necesarios para generar las partículas víricas) y reducir el riesgo de reconstitución de un lentivirus competente para la replicación (RCL).

La producción del vector lentiviral se realiza mediante la transfección transitoria de células productoras HEK 293T con el plásmido de transferencia y los plásmidos auxiliares.

Características del ensayo clínico

El período propuesto por el promotor para la liberación es del 25 de mayo de 2022 al 11 de junio de 2025.

En el ensayo participarán la Clínica Universidad de Navarra y el Hospital Universitario de Salamanca.

La dosis máxima deseada que puede recibir un paciente es de $5,0 \times 10^6$ linfocitos T viables transducidos por dosis, por vía intravenosa.

Evaluación del riesgo para la salud humana, animal y el medio ambiente

-Presencia de partículas virales libres

Para evaluar la presencia de partículas víricas libres al término del proceso de fabricación se analiza tanto la presencia de partículas físicas (*physical particles*; PP) como de partículas infecciosas (*infectious particles*, IP) que, una vez infundidas *in vivo*, se pudieran eliminar y ser potencialmente responsables de acontecimientos de transducción no deseados.



Se analizó mediante ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) la presencia de la proteína p22 en varios lotes de fabricación. En base a los datos se calculó, de forma teórica, que el factor de reducción era de 1.000.

La infectividad de las partículas virales libres se ha evaluado utilizando células detectoras (HEK293T y SUP1), no detectando partículas infecciosas en el producto final.

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

Todos los lotes del vector lentiviral producidos se examinan en cuanto a la presencia de RCL mediante un ensayo celular de acuerdo a los principios señalados en las recomendaciones de la FDA y que permite detectar una sola unidad de RCL con una probabilidad del 95%. Todos los lotes del vector cumplieron con el resultado esperado de “negativo para la presencia de RCL”, siendo el cumplimiento de esta especificación requisito para el uso del lote en la fabricación celular.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El OMG se envía congelado al centro médico en el que se vaya a administrar. El envío se realiza en un contenedor con nitrógeno líquido, diseñado para mantener la temperatura adecuada hasta la descongelación y administración.

Los trabajadores del centro sanitario recibirán materiales de formación para familiarizarse con las características del producto; tendrán también que observar las normativas locales y/o nacionales, los procedimientos de higiene y las normas acerca de la seguridad y el manejo de material infeccioso. Se facilitarán a los centros clínicos unas instrucciones detalladas para la preparación, administración y eliminación del OMG de forma segura.

El personal debe utilizar guantes, ropa de protección (bata de laboratorio, mono de trabajo), y protección ocular/ facial contra la exposición a salpicaduras a los ojos, la nariz y la boca.

El transporte del OMG para su administración se realizará en envases cerrados y herméticos para evitar derrames accidentales.

La descontaminación de las superficies expuestas deberá llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos de bioseguridad del centro para los vertidos de sangre humana y de materiales potencialmente infecciosos.

Todo el material que haya estado en contacto con el OMG se eliminará como residuo biopeligros.

El transporte de las muestras dentro de los centros hospitalarios se realizará en envases cerrados, estancos, con material absorbente para retener el fluido en caso de derrame.

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 21 de marzo de 2022