



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS T MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/16/09)

Título del ensayo

Estudio multicéntrico en fase II, sin enmascaramiento, dividido en dos partes, para evaluar la seguridad, viabilidad, eficacia, durabilidad, farmacocinética y farmacodinámica del JCAR015 en sujetos adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B.

Características del ensayo

Celgene Corporation presenta una solicitud para realizar un ensayo clínico con el OMG JCAR015 en pacientes con neoplasias malignas derivadas de células B recidivante o refractaria (R/R).

El ensayo se realizará en el Hospital Germans Trias i Pujol, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Fundación Jiménez Díaz y Hospital Clínic de Barcelona.

El tratamiento del estudio se divide en dos partes. En la parte A los pacientes se someten a una leucaféresis para recoger las células autógenas necesarias para generar el medicamento JCAR015. En la parte B, los pacientes reciben ciclofosfamida para reducir el número de linfocitos, seguida de la infusión de JCAR015. Se espera administrar dos dosis de JCAR015.

JCAR015 será fabricado por Juno Therapeutics, Inc. (Bothell, WA) y/o por un fabricante contratado de Juno Therapeutics, Inc. autorizado.

Administración

JCAR015 se administrará a 105 pacientes mediante dos infusiones intravenosas (i.v.), entre las que transcurrirán de 14 a 28 días. La primera infusión (dosis nº 1) se administrará en una dosis de 1×10^6 células JCAR015/kg. La segunda infusión (dosis nº 2) se administrará en una dosis de 3×10^6 células JCAR015/kg.

JCAR015 se suministra en una bolsa de crioconservación que contiene la dosis de células deseada para el paciente y, tras la descongelación, se conecta directamente a un equipo de administración i.v. sin que sea necesario realizar ninguna manipulación adicional en el centro clínico. La administración mediante infusión i.v. tendrá lugar en una habitación de hospital.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes durante el período de participación en el estudio será de 2 años tras la infusión a fin de evaluar la seguridad y la eficacia. El seguimiento a largo plazo de la seguridad del vector retroviral y de la supervivencia a largo plazo continuará durante un período de hasta 15 años. Se prestará atención especial a las características posiblemente relacionadas con acontecimientos asociados con retrovirus, como nuevas neoplasias malignas, aparición o empeoramiento de un



trastorno neurológico preexistente, aparición o empeoramiento de un trastorno autoinmunitario o reumatológico anterior o aparición de otros trastornos hematológicos. Por otra parte, se realizarán pruebas analíticas para evaluar los criterios de valoración de la seguridad habituales, la persistencia del vector en JCAR015 y la presencia de retrovirus con capacidad de replicación (RCR) mediante la extracción de muestras de sangre a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses después de su tratamiento inicial. Si alguna de las muestras da un resultado positivo, se le realizará una supervisión adicional.

Características del OMG

JCAR015 consiste en células T autólogas CD3+ modificadas genéticamente para expresar el receptor CAR 1928z específico para CD19.

El receptor CAR consta de un anticuerpo monocatenario (scFv) específico para CD19 y que se fusiona con los dominios transmembrana y citoplasmático de señalización de CD28 y con el dominio citoplasmático de señalización de la cadena CD3 ζ .

Las células T de una unidad de leucoaféresis de un paciente se aíslan *ex vivo*, se activan y se transducen con el vector gammaretrovírico SFG-1928z portador de los genes que codifican para el receptor CAR.

Identificación de riesgos potenciales

1) Estabilidad genética.

Dado que el vector vírico SFG-1928z se integra en el genoma del huésped, tras la infusión, las secuencias estarán presentes en las células transducidas mientras estas persistan. No se ha determinado la estabilidad de estas secuencias, si bien se realizará el seguimiento de la persistencia durante el ensayo clínico.

2) Patogenicidad.

El vector SFG-1928z, utilizado para la preparación de las células T genéticamente modificadas, es un vector deficiente para la replicación. La mayor parte de la secuencia nativa se ha eliminado, salvo las LTRs y la señal de empaquetamiento.

Las células JCAR015 no producen virus infecciosos ni patogénicos. Existe una clara evidencia de que las células T transducidas no pueden ser fuente para transducciones posteriores ya que el vector se integra en el cromosoma de las células T sin transferir secuencias codificantes derivadas del virus.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

La capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación del vector SFG-1928z es insignificante teniendo en cuenta que es un vector no replicativo y la ausencia de partículas víricas libres en el producto.



La presencia de partículas víricas no integradas en el producto final, aunque no se ha probado, se espera que sea baja en el producto JCAR015. Durante el proceso de fabricación de JCAR015, el vector residual no integrado se lava. Tras la transducción *ex vivo*, las células de JCAR015 se expanden a una dosis terapéutica en un biorreactor controlado. Al final del cultivo, las células de JCAR015 se lavan y formulan.

El vector SFG-1928z solo contiene una porción limitada del genoma del retrovirus, las LTRs y la señal de empaquetamiento. Esta porción limitada de secuencias hace que la recombinación con otros retrovirus dando lugar a virus capaces de replicarse sea baja.

Sin el desarrollo de un retrovirus con capacidad de replicación (RCR), existe un riesgo bajo de transmisión vertical. Por lo tanto, no se requieren medidas especiales relacionadas con la transmisión a los pacientes o el personal sanitario, aunque se proporcionan recomendaciones sobre métodos anticonceptivos que se incluyen en el “Formulario de consentimiento informado para el sujeto de investigación” y se especifican en el protocolo del estudio. Así mismo, se informa al paciente voluntario del riesgo de formación de RCR en el “Formulario de consentimiento informado para sujetos de investigación” en el que se indica que, de acuerdo con la recomendación de las autoridades sanitarias, se extraerán muestras de sangre en un protocolo de seguimiento a largo plazo para supervisar el RCR.

Transporte

El producto JCAR015 se enviará al centro clínico en un contenedor validado para el envío de productos criogenizados que contiene nitrógeno líquido inmediatamente antes de la administración prevista al paciente. **En este sentido y, ya que el producto se envía desde Estados Unidos, se recuerda al Notificador que el movimiento transfronterizo del OMG debe cumplir el Protocolo de Cartagena.**

Gestión de residuos

Celgene proporcionará un manual de administración del producto JCAR015 a todos los centros participantes; toda la manipulación del producto debe efectuarse conforme a dicho manual. El personal del centro clínico recibirá formación sobre el pedido, el envío y la confirmación de recepción, el seguimiento, el manejo y la administración, la descongelación y los procedimientos de contabilidad del producto.

El producto permanecerá en el contenedor de envío hasta que el paciente esté listo para recibir la infusión y no debe ser transferido a un almacenamiento secundario.

La administración mediante infusión i.v. tendrá lugar en una habitación de hospital. El producto sin utilizar o parcialmente utilizado (material que quede en la criobolsa), la(s) criobolsa(s), las almohadillas que ejercen de barreras absorbentes, cualquier material utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración i.v., deben desecharse como se describe en el manual de administración del producto conforme a la política de eliminación de residuos biológicos de la institución para patógenos de transmisión hemática o materiales potencialmente infecciosos.



Aparte de la limpieza y el desinfección estándar de la habitación del hospital, no es necesario realizar ningún tratamiento particular.

Efecto sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente

JCAR015 no se transmite por el aire pero puede ser transmitido por inyección accidental o contacto con la piel. Si el personal médico se expusiera al JCAR015 de forma accidental su sistema inmune eliminaría dichas células.

Las células JCAR015 son sensibles y rápidamente eliminadas tanto por inactivación física (deshidratación y calor) como por desinfectantes (disolventes de lípidos y detergentes suaves).

En consecuencia, la probabilidad de efectos sobre la salud humana, como resultado de las interacciones de JCAR015 y las personas que están involucradas en la manipulación y administración, y de efectos sobre otros organismos no diana, y el medio ambiente, es insignificante.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Autoridad Competente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

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. 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 17 de noviembre de 2016