



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS AUTÓLOGOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/18/32)

Título del ensayo

Estudio de fase 1b/2, abierto, de JNJ-68284528, una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (T-CAR) dirigidos frente a BCMA en sujetos con mieloma múltiple en recaída o refractario de la empresa Janssen Cilag S.A.

Características del ensayo

En el ensayo participarán los siguientes centros: Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital Clínic Barcelona y la Clínica Universitaria de Navarra.

La dosis máxima que un paciente podría recibir de JNJ-68284528 es de $2,25 \times 10^6$ leucocitos T CAR + viables/kg.

Se realizará un seguimiento de los pacientes cada 28 días y anualmente hasta cumplidos 15 años desde la administración del producto.

Características del OMG

El OMG (JNJ-68284528) consiste en linfocitos T autólogos, modificados genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica el receptor quimérico CAR para el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA).

El vector utilizado, LCAR2SIN-B38M, es un vector lentiviral de 3ª generación, no replicativo, autoinactivante. Las secuencias plasmídicas han sido optimizadas para minimizar la posibilidad de recombinación.

El vector contiene, entre las secuencias LTR (long terminal repeat sequences) lentivirales, la secuencia que codifica el receptor quimérico CAR que consiste en el péptido de señalización (PS) CD8 α humano, los dominios dirigidos al BCMA, los dominios bisagra CD8 α y transmembrana (TM), el dominio citoplásmico CD137 humano y el dominio citoplásmico CD3 ζ humano. La expresión de LCAR2SIN-B38M depende/está controlada por un promotor hEF1 α humano

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

Teniendo en cuenta las características específicas del medicamento en investigación, el solicitante considera que la evaluación específica del riesgo ambiental prevista en las *Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas genéticamente modificadas por medio de vectores retrovirales/lentivirales* es aplicable¹.

Identificación de riesgos potenciales

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*. Como consecuencia, cuando el medicamento en investigación consta de células humanas modificadas genéticamente mediante vectores lentivirales,

¹ https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx



los riesgos para el medio ambiente y la salud están relacionados principalmente con la posibilidad de formación de un virus competente para la replicación y la presencia de partículas víricas residuales infecciosas del vector viral en el producto final que podrían liberarse al medio ambiente.

- Presencia de partículas virales libres.

Durante el proceso de fabricación de las células modificadas genéticamente se realizan varias etapas de lavado e incubaciones que contribuyen a la eliminación de partículas víricas en el producto final. Para calcular la tasa de reducción se aplica la fórmula recogida en el documento *Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas genéticamente modificadas por medio de vectores retrovirales/lentivirales*, y que tiene en cuenta estas las etapas de lavado e inactivación del vector.

El promotor hace una estimación teórica en el peor de los casos de la tasa de reducción obteniendo un resultado que indica que hay menos de un 1% de posibilidad de que el producto contenga una partícula de vector viable, es decir que el riesgo es insignificante.

Después de la administración al paciente, cualquier potencial partícula viral que pudiera permanecer sería inactivada *in vivo* por el sistema del complemento de la sangre humana. Por lo tanto, el vector no puede ser transmitido al medio ambiente o a otros individuos a través del paciente. Además, incluso estando presentes, las partículas virales libres no son replicativas y son autoinactivantes, por lo que perderán la capacidad de infectar más de una célula y por lo tanto propagarse.

- Capacidad de transferencia génica debido a la formación de retrovirus competentes para la replicación (LCR).

La evaluación de la presencia de LCR será realizada de acuerdo con la Guía de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el Desarrollo y la Producción de Vectores Lentivirales (CHMP/BWP/2458/02; 2005) y con la FDA Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During the Follow up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors' (Noviembre 2006), que proporciona recomendaciones adicionales en la etapa de producción sobre qué evaluar, y recomendaciones para el esquema de evaluación en pacientes y ensayos después de la administración de terapia génica.

Dado que no existe conflicto entre ambas recomendaciones, Janssen seguirá la guía de la EMA. La presencia de LCR en la sangre de pacientes tratados será monitorizada durante 15 años.

Se ha analizado mediante la amplificación de la secuencia genética de la glicoproteína G (VSV-G) los lotes de ingeniería y estabilidad no detectándose la presencia de LCR.

Se analizará también la presencia de LCR en los lotes de vector viral, utilizando células permisivas y detección de transcriptasa inversa, y en el producto final mediante amplificación de la secuencia genética de la glicoproteína G.

- Manipulación, control y tratamiento de residuos.

Para el manejo del producto en investigación, el centro de investigación es responsable de seguir los procedimientos institucionales y el documento guía '*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, February 2007*' para bioseguridad nivel 2, complementada con la hoja de información de seguridad del promotor. En la hoja de seguridad se recoge el equipo de protección necesario para la manipulación del producto, cómo actuar en caso de derrame accidental y respecto a la eliminación de



los residuos se indica que se debe seguir el procedimiento del centro, inactivando antes de su eliminación.

El transporte del producto desde las instalaciones de almacenamiento hasta la zona de preparación se realizará en un contenedor con nitrógeno líquido en fase gaseosa que mantiene el material criopreservado en estado congelado hasta que se tenga lugar la descongelación de forma controlada. El transporte desde la zona de preparación a la de administración, después de la descongelación de las bolsas que contienen las células CAR-T e introducidas en una segunda bolsa de plástico estéril sellada, se realizará en un contenedor primario rígido con temperatura controlada.

Alternativamente, las bolsas con las células CAR-T podrán ser transportadas congeladas hasta la cama del paciente en el departamento en el que se administran, donde serán descongeladas. La bolsa con las células CAR-T se transporta congelada dentro de un casete en un contenedor de nitrógeno líquido en fase de vapor al lado de la cama del paciente. Una vez retirada del contenedor y del casete, la bolsa se introduce en otra bolsa de plástico sellada para su descongelación.

El promotor proporciona a los centros información de cómo realizar la limpieza de la habitación en la que se ha administrado el producto y sobre la eliminación de los residuos generados y del producto no utilizado, que han de eliminarse como residuos de riesgo biológico.

El transporte de las muestras de los pacientes a los laboratorios de análisis², se realizará utilizando contenedores que eviten un derrame accidental.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata 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 7 de junio de 2019

² **Los laboratorios en los que se analicen muestras clínicas de pacientes deben cumplir, como mínimo, con los requisitos del nivel de bioseguridad 2.**

Documentos de apoyo:

- Manual de seguridad en el laboratorio de la OMS. 2005.
- Guía Técnica para la evaluación y la prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo. 2014.
- Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo.
- Real Decreto 178/2004, del 3 de enero.