



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/19/09)

Título del ensayo clínico

Estudio de fase I, multicéntrico, abierto y de escalada de dosis de YTB323 administrado en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas y linfoma difuso de células B grandes, de la empresa Novartis Farmacéutica S.A.

Características del ensayo

El período propuesto para la liberación es desde el 15 de enero de 2020 al 7 de diciembre de 2022. En el ensayo participará el Hospital Santa Creu y San Pau. El medicamento se administrará por inyección, una sola infusión intravenosa.

Organismo Genéticamente Modificado

YTB323 son células T autólogas transducidas con un vector deficiente para la replicación, derivado del virus HIV-1, para que expresen a nivel de membrana el receptor de antígeno quimérico (murino/humano) (CAR).

El sistema vector utilizado para la preparación de las células T genéticamente modificadas es un rdLVV (LVV deficiente para la replicación) basado en vectores retrovirales de tercera generación. Por razones de seguridad, el vector lentiviral (LVV) utilizado para la fabricación del OMG no contiene los genes requeridos para la replicación. La mayor parte de la secuencia nativa del VIH-1 se ha eliminado para producir un sistema vector lentiviral deficiente para la replicación y pseudotipado utilizando cuatro plásmidos.

Receptor de antígenos quimérico murino/humano (CAR) está constituido por una secuencia líder CD8 α , un fragmento monocatenario de anticuerpo murino (anti- CD19scFv), una región bisagra y transmembrana CD8, y un dominio de señalización 4-1BB (CD137) y CD3 (TCR ζ) que media la activación de las células T de forma independiente al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (la expresión del transgen confiere a las células T transducidas especificidad para dirigirse contra las células que expresan el antígeno CD19 en su superficie celular).

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

El OMG es el mismo que el presente en el medicamento ya autorizado Kymriah. En el caso de YTB323 se modifica el proceso de fabricación por lo que el promotor evalúa el riesgo de presencia de partículas víricas libres en el producto final como nuevo riesgo respecto a la evaluación del riesgo del medicamento Kymriah.

-Presencia de partículas virales libres

El vector lentiviral que se utiliza para transducir los linfocitos T del paciente puede estar presente en el producto final YTB323. A diferencia del producto final Kymriah, en el que no hay presente el vector lentiviral libre, en YTB323 se han detectado partículas virales libres en poca cantidad, pero se ha demostrado que se trata de partículas vacías, no infecciosas. Ello se debe a la diferencia en la



duración del proceso de fabricación, a la cantidad de vector añadido al cultivo y a las diferencias en las fases de lavado.

Los resultados obtenidos al evaluar los niveles residuales de vector lentiviral al terminar el proceso de fabricación indican que en el producto final pueden detectarse partículas físicas. Sin embargo, el estudio de infectividad practicado tras filtración para eliminar restos celulares arrojó resultados negativos. Por otro lado, los experimentos de inactivación del suero mostraron que el potencial de transducción *in vivo* de partículas víricas diseminadas fuera del objetivo se reducía sustancialmente en presencia de suero humano, lo que coincide con publicaciones que indican la inactivación de vectores γ -retrovirales y lentivirales por el suero humano.

En consecuencia, el riesgo de partículas virales infecciosas residuales en el producto final YTB323 se considera despreciable.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El medicamento llega desde el centro de fabricación en un tanque de vapor seco/dewar de nitrógeno líquido al primer receptor de este producto que es el edificio central del Banco de Sangra y Tejidos, BST y se almacena en un tanque destinado a este uso con señalización de peligro biológico.

Cuando se informa de que el paciente está programado para recibir la infusión, el OMG se recepcionará en la instalación del Banc de Sang i Teixits (BST), ubicada en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La sala donde se realizará la preparación/descongelación del OMG, se encuentra situada dentro de la sala de aféresis del edificio donde está ubicado el Banc de Sang i Teixits en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

La preparación del OMG consiste en la descongelación del producto para su posterior infusión al paciente y se llevará a cabo siguiendo las pautas establecidas en un procedimiento del BST, “Descongelación de productos hematopoyéticos para infusión”, en el que se lista el material, incluido el de protección, necesario para llevar a cabo el procedimiento.

Cualquier material que haya estado en contacto con YTB323 deberá ser manipulado y desechado como residuo potencialmente infeccioso de acuerdo con los procedimientos del centro.

En caso de desechar el producto, se deberá tratar como residuo sanitario biopeligroso.

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