



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T AUTÓLOGOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/19/10)

Título del ensayo

Estudio piloto de la infusión de linfocitos T autólogos diferenciados de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-BCMA (TNFRSF17) humanizado y conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3 ζ (ARI0002h) en pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario con tratamiento previo con inhibidor de proteasoma, inmunomodulador y anticuerpo anti-CD38, de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica.

Características del ensayo

Período propuesto por el promotor del ensayo clínico para la liberación es de septiembre 2019 a septiembre 2023. En el ensayo participarán el Hospital Clínic de Barcelona, la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, el Hospital Universitario de Salamanca y el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Se prevé que participen 26 pacientes que recibirán de $0.3-6 \times 10^6$ OMG/kg. Tras la administración, mediante infusión, del OMG se tomarán muestras de sangre y de médula ósea en el día 7, día 30, a los 100 días, 6 meses, 12, 18 y 24 meses y posteriormente, cada año.

Características del OMG

El OMG son linfocitos T de pacientes con mieloma múltiple transducidos con un vector lentiviral autoinactivante para expresar el receptor quimérico sintético frente al antígeno BCMA que ha sido humanizado, con dominio coestimulador 4-1BB y con dominio de señalización CD3 ζ .

La producción del vector lentiviral se realizará mediante un sistema de producción de tercera generación, en donde los genes virales han sido eliminados del vector de transferencia y su región 3' y 5' UTR se ha modificado para convertirlo en un vector autoinactivante (LTRs virales inactivas).

Después de la transducción con el vector lentiviral, la secuencia BCMA-4-1BB-CD3 ζ se integra en el genoma de los linfocitos T de una forma estable.

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*¹ es aplicable.

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



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*. De ello se deduce que, cuando el medicamento en investigación consta de células humanas modificadas genéticamente mediante vectores retrovirales/lentivirales, los riesgos para el medio ambiente y la salud pública 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

Se demuestra la ausencia de partículas residuales del vector viral infeccioso en el OMG utilizando 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*².

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

Los lentivirus son infectivos pero no replicativos, lo que implica que una vez han infectado no son capaces de producir más OMG.

Además para incrementar el nivel de seguridad, la información para generar partículas lentivirales ha sido fragmentada en diferentes vectores,. Además, la línea celular de producción utilizada (células HEK/293T) no contiene HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, SIV u otros lentivirus relevantes que puedan conducir a la complementación y/o recombinación del vector lentiviral.

Para demostrar la ausencia de virus competentes para la replicación durante la producción viral y en el OMG, en cada producto obtenido (único para cada paciente y autólogo), y previo a la liberación del mismo, se extrae una alícuota de las células transducidas antes de formularlas para su criopreservación. En esta alícuota, se confirma mediante una PCR cuantitativa la ausencia de RCL utilizando primers específicos para el gen VSV-G. El límite máximo aceptable de detección es 10 copias totales.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El personal debe utilizar ropa protectora, batas, guantes para cualquier procedimiento que pueda conllevar un contacto directo con la piel. Todo el equipo y las superficies de trabajo deben ser limpiados con lejía.

Además, a lo largo del estudio se extraerán muestras de sangre periférica y de médula ósea de los pacientes que se trasportarán a temperatura ambiente a los centros productores para su posterior análisis. Estas muestras serán trasportadas por una empresa empaquetadas y embaladas para preservar al máximo sus condiciones óptimas.

² https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-/notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx



Todo el personal será informado de que el OMG se considera un producto al que se debe aplicar un nivel 2 de bioseguridad y estará formado para su manipulación siguiendo las normas adecuadas para dicho nivel de bioseguridad.

Tras la administración al paciente, la bolsa que contiene el OMG, será eliminada en el contenedor negro de residuos biológicos que es incinerado por una empresa externa.

No se contemplan normas específicas una vez que el paciente sea dado de alta, si bien se les entrega una hoja informativa en el que se les explica cómo se procederá tras la administración del OMG, que se desinfectará la zona donde se le pinchará y posteriormente se le aplicará un apósito para evitar que se escapen las gotas que contengan OMG. El apósito se puede retirar después de 30 minutos. Durante este período se recomienda no tocarse la zona en la que se ha administrado el tratamiento. Como medida preventiva después de la inyección, y dado que la probabilidad de propagarse es mínima, se les recomendará a los pacientes no tocar la zona en la que se le ha administrado el tratamiento durante la primera hora y se les indicará que tienen que lavarse las manos después de ir al baño o después de sonarse la nariz, en caso de catarro, como medidas higiénicas de carácter general.

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 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 4 de noviembre 2019