



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/02)

Título del ensayo

Evaluación tras la administración de linfocitos T autólogos genéticamente modificados con un vector retroviral para expresar receptores de antígeno quimérico (CAR) en pacientes con neoplasias malignas, del promotor Autoluslimited.

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación del 01/05/2020 al 30/06/2037.

En el ensayo participará el Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO) del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

El organismo modificado genéticamente (OMG) se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa empleando una bomba de microperfusión de jeringa especial conectada a un catéter.

Se obtendrán muestras de sangre antes del tratamiento y en los meses 1, 3, 6 y 12 después del tratamiento durante al menos 5 años y, posteriormente, anualmente durante 6-15 años después del último tratamiento.

Organismo Genéticamente Modificado

El OMG consiste en células T autólogas transducidas con un vector deficiente para la replicación, derivado del virus de tipo silvestre de la leucemia murina de Moloney, para que expresen a nivel de membrana el receptor de antígeno quimérico (murino/humano) (CAR) y el interruptor de seguridad RQR8.

El vector no es replicativo y consta de repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3' del virus silvestre de la leucemia murina de Moloney (MoMLV o MLV), la señal de empaquetamiento del MoMLV, el receptor del empalme del MLV y el tracto de polipurinas del MLV y se ha insertado el marco de lectura abierto del transgén.

El transgén contiene un fragmento variable de cadena sencilla que deriva de las regiones variables humanizadas de un anticuerpo anti-TRBC1, la región transmembrana que deriva de un dominio transmembrana humano y endodominios del receptor del factor de necrosis tumoral humano, 41BB, y de la TCR ζ humana.

El interruptor de seguridad RQR8 es una fusión de dos copias de un mimotopo de unión de rituximab separadas por un fragmento de CD34 humana que se une al anticuerpo monoclonal anti-CD34. Estos fragmentos se unen al dominio transmembranario y endodominio derivado de CD8 humana.

Identificación de riesgos potenciales

-Ausencia de partículas virales libres

Se ha publicado que la semivida de los vectores retrovirales en medios de cultivo a 37 °C es de 4-8 horas con la envoltura RD114. Esto sería equivalente a una reducción de 9 log en las



partículas de RV29328 durante el proceso de fabricación de la sustancia farmacéutica AUTO4. Para la cantidad de RV29328 utilizada en la transducción de un lote de AUTO4, esto debería equivaler a un intervalo de 1×10^7 a 1×10^8 partículas infecciosas y, por lo tanto, menos de 1 partícula del vector permanecería en la sustancia farmacéutica (AUTO4).

Además, los pasos de lavado forman parte del proceso de fabricación de la sustancia farmacéutica y hay un paso de lavado para el proceso de fabricación del medicamento.

Por tanto, se considera insignificante el riesgo de presencia de partículas libres en el producto final.

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

Cada lote del vector destinado al uso en la producción del medicamento en investigación (AUTO4) se analiza para detectar retrovirus competentes para la replicación (RCR). Se analiza las células del final de producción utilizando un método de co-cultivo y se analiza el 5% del sobrenadante para detectar la infectividad.

No se ha detectado la presencia de RCR por lo que se considera que el riesgo es insignificante.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El OMG se almacenará, descongelará y administrará en un entorno clínico controlado y por profesionales sanitarios formados.

AUTO4 se transportará por servicios de mensajería especializados y autorizados en tanques de almacenaje en seco sellados y con nitrógeno líquido.

El análisis de las muestras no se realizará ni en el hospital ni en ninguna instalación en España.

Todos los residuos que hayan estado en contacto con el OMG serán eliminados como residuos biopeligrosos.

Durante la administración del fármaco el personal llevará bata, mascarilla y guantes.

Se deben seguir técnicas asépticas durante el proceso de administración celular. En el caso de derrames con cantidades significativas de sangre o derivados, el derrame debe eliminarse con una sepiolita o material absorbente desechable similar.

El OMG no es específicamente resistente a los desinfectantes y agentes de limpieza utilizados en la desinfección habitual del hospital.

En caso de derrame, se seguirá un protocolo de limpieza de derrames que consiste en la aplicación de material absorbente que se empapa en etanol al 70 % u otro desinfectante de amplio espectro. Tras el tiempo de contacto indicado, todos los residuos se eliminarán como residuos biopeligrosos. Al limpiar los derrames, se llevará puesto un equipo de protección personal apropiado (ropa, guantes, gafas de seguridad). En la unidad de administración hay siempre disponibles kits de derrames para utilizar en caso de que haya un vertido accidental del producto.

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 23 de julio de 2020