



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/10)

Título del ensayo

Estudio fundamental de fase II, aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento para evaluar la eficacia y la seguridad de MB-CART2019.1 en comparación con el tratamiento de referencia en participantes con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante/resistente (LDLBG R-R) que no son aptos para recibir quimioterapia de dosis altas ni autotrasplantes de células progenitoras, del promotor Miltenyi Biotec GmbH.

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación de abril de 2021 hasta junio de 2022.

En el ensayo participarán la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital Universitario 12 de Octubre.

El OMG se administra por vía intravenosa (i.v.) en forma de dosis única en un volumen final adaptado al peso de los pacientes, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos. La dosis es de $2,5 \times 10^6$ células MB-CART2019.1 por kg de peso corporal.

Organismo Modificado Genéticamente

El OMG es el mismo que el utilizado en el ensayo clínico B/ES/19/18, autorizado el 27 de enero de 2020

MB-CART2019.1 son linfocitos T autólogos transducidos *ex vivo* mediante un vector lentiviral sin capacidad de replicación que contiene un casete de expresión para la expresión de un receptor de antígeno quimérico dirigido contra los antígenos CD20 y CD19.

Para generar el constructo deseado, el CAR anti-CD20-CD19, se conectaron las secuencias scFv derivadas de un anticuerpo monoclonal de ratón por medio de un conector intracatenario, se incluyó una secuencia guía humana para facilitar la expresión del CAR en la superficie celular mediada por la vía secretora y se optimizaron los codones de la secuencia de ADN que codifica el CAR.

El vector utilizado es un vector lentiviral autoinactivante (SIN) derivado del VIH-1 al que se han eliminado siete genes complementarios del VIH-1 (*gag/pol*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *net*, *env* y *tat*) esenciales para la replicación productiva del VIH-1 y la patogenicidad *in vivo*, lo que da lugar a partículas sin capacidad replicativa. Para la obtención del vector lentiviral se utilizarán un plásmido de transferencia que contiene la secuencia que codifica para el CAR anti-CD20-CD19, y tres plásmidos más, cada uno de los cuales codifica para las proteínas rev, gal-pol y las proteínas de la cápsida de VSVg (virus de la estomatitis vesículas), por lo que el vector estará pseudotipado.

Se espera que el modo de acción de los linfocitos T-CAR sea la respuesta fisiológica de los linfocitos T a su antígeno análogo, lo que implica la destrucción de las células con expresión de CD20 y/o CD19 mediada por la diana, y la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de las células MB-CART2019.1. La destrucción y la liberación de citocinas se originan por la activación de la cascada de señalización del receptor de antígeno quimérico al reconocer las células que expresan CD20 y/o CD19 y unirse a ellas.



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.

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

Aunque el vector lentivírico no tiene capacidad replicativa y la dosis se reduce durante el proceso de fabricación, puede aparecer vector lentiviral libre en el sobrenadante o ligado a los linfocitos T en el producto celular final. Tras la transducción, la carga de vector lentiviral se reduce mediante tres mecanismos de acción: absorción celular, desintegración de partículas del vector lentiviral dada su reducida semivida a 37° C y eliminación mediante varios lavados de medio/amortiguador

Se han realizado análisis para determinar que el fármaco resultante del proceso de fabricación no contenga vectores lentivirales. Estos análisis se han realizado de forma que permitan determinar a partir de qué día de la producción está libre de vectores lentivirales el producto celular.

Los análisis han podido demostrar que la dosis de vectores lentivirales se reduce de forma radical mediante absorción celular, desintegración y eliminación durante la producción de los linfocitos T modificados genéticamente mediante el sistema de transducción de linfocitos T utilizado.

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado (RCL)

Al final de la fabricación del vector lentiviral se comprueba si hay lentivirus competentes para la replicación. El requisito para la liberación es «sin hallazgos de RCL». Las pruebas se realizan en la extracción empleada para transducir una línea celular de gran permisividad

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Las superficies de trabajo se descontaminarán con un desinfectante químico. Se puede usar cualquier desinfectante hospitalario con etanol. No será necesario ningún otro tratamiento tras la administración de los MB-CART2019.1. En caso de derrame accidental, se aplicarán las mismas medidas de descontaminación. Los profesionales sanitarios que administran los MB-CART2019.1 deberán portar guantes y bata, no se utilizaran objetos punzantes en la aplicación de los MB-CART2019.1, no se necesitan más medidas que la descontaminación de la zona afectada y la eliminación según lo indicado.

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



El producto no utilizado o dañado, así como los materiales que hayan estado en contacto con el producto en investigación, se desecharán como residuos biopeligrosos.

Se advertirá a los pacientes que no donen sangre, tejido ni órganos y que adopten medidas de protección para evitar la infección por el VIH. En caso de hemorragia accidental, las células MB-CART2019.1 se inactivan mediante el secado. La extracción de sangre de personas tratadas no requiere medidas de seguridad aparte de las adoptadas para la manipulación segura de sangre humana.

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 29 de marzo de 2021