



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/02)

Título del ensayo

Estudio de fase 1, multicéntrico, abierto de BMS-986403 en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) en recidiva y/o refractario, del promotor Celgene Corporation.

Características del organismo modificado genéticamente

El producto en investigación, BMS-986403 consiste en linfocitos T autólogos transducidos con un vector lentiviral (LVV) que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido hacia el receptor 1 huérfano parecido a la tirosina cinasa de los receptores (ROR1). El CAR específico de ROR1 se compone de un fragmento variable de cadena única completamente humano (scFv), un separador del dominio de bisagra de IgG4 modificado, un dominio transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de señalización.

El vector se basa en el virus VIH-1, es incompetente para la replicación, autoinactivado y de tercera generación. Se obtiene mediante la transfección transitoria de una línea celular de empaquetamiento con tres plásmidos colaboradores que contienen los genes para el genoma del vector viral, incluido el transgén CAR, proteínas estructurales y enzimas. En lugar de la envuelta del VIH-1, el vector lentiviral se ha pseudotipado con la glicoproteína de la envuelta del virus de la estomatitis vesicular (VSV), alterando así el rango de huéspedes.

BMS-986403 se fabrica a partir de linfocitos T autólogos, que se purifican partiendo de células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Las CMSP se someten a selección de linfocitos T CD8+ y CD4+, que posteriormente se cultivan juntos, se activan y luego se transducen con el vector lentiviral que codifica el CAR específico de ROR1. Se expanden las células en cultivo para obtener el número necesario de linfocitos CAR+CD4+ para una dosis terapéutica y luego se recogen. Los linfocitos T recogidos se formulan en medios de crioconservación, se introducen en bolsas de crioconservación y se etiquetan. El medicamento en investigación final se crioconserva y se almacena en la fase de vapor de nitrógeno líquido.

Características del ensayo

En el ensayo participarán la Fundación Jimenez Díaz, el Hospital Clínico Universitario de Salamanca y el Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

El medicamento en investigación se administrará mediante perfusión.

Se prevé un período de liberación de agosto 2022 a marzo 2027.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Presencia de partículas virales libres

La eliminación de partículas infecciosas residuales del vector lentiviral está vinculada al número de pasos de lavado, así como a la degradación del vector durante el proceso de producción.



El proceso de producción del medicamento BMS-986403 incluye pasos de cultivo celular en medios a 37°C. Los vectores lentivirales derivados del VIH-1 son inestables a 37°C con una semivida de menos de 10 horas. En concreto, se ha notificado que los vectores basados en VIH-1 pseudotipado con G-VSV pierden alrededor del 90% de la actividad cuando se cultivan a 37°C hasta 48 horas.

Además de la degradación, el vector también se elimina con lavados. El proceso de producción incluye pasos de sustitución de los medios para reducir los niveles de impurezas y se espera que eliminen aún más vector residual en el medicamento final.

La estimación teórica de la reducción de partículas víricas libres durante la fabricación, en base a los pasos en los que se intercambia el medio y los lavados durante el proceso y los correspondientes volúmenes introducidos y eliminados, permite considerar que habrá una cantidad insignificante de partículas infecciosas residuales de vector lentiviral en el producto terminado.

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

Se realizan pruebas para detectar LCR durante el proceso de fabricación del vector. Estas pruebas se han validado y se realizan de acuerdo con las directrices de la Ph. Eur. y la orientación de la FDA.

En la línea celular de empaquetamiento del vector los LCR se estudian mediante un ensayo de cultivo, seguido por una detección de la transcriptasa inversa por PCR en el sobrenadante. En el vector final, debido a la diferente naturaleza de las muestras estudiadas, el protocolo es ligeramente diferente, comenzando con una inoculación directa del vector en las células detectoras, seguido por una amplificación.

La cantidad de células empaquetadoras y vector final estudiados son suficientes para asegurar una probabilidad del 95% de detección de LCR si estuvieran presentes a una concentración de 1 LCR/equivalente de dosis. Los resultados de las pruebas se confirman como negativos para LCR antes de la liberación del lote de vector lentiviral.

En el producto terminado se analiza mediante PCR la presencia de ADN de la proteína G del virus de la estomatitis vesicular. El criterio de aceptación “sin detección” en el producto final se define como ≤ 10 copias/100 ng de ADN, que refleja el límite inferior de cuantificación del método de PCR.

Hasta la fecha, no se han fabricado lotes clínicos de BMS-986403 pero si se dispone de datos de lotes preclínicos en los que no se ha detectado lentivirus competentes para la replicación.

Además, se excluirán las células de pacientes con VIH, HTLV (virus linfotrófico humano de células T), VHB, y VHC y se estudiarán las muestras de los pacientes en cuanto a LCR después de la perfusión del medicamento durante la monitorización clínica.

No se ha detectado ningún LCR en ningún otro medicamento CAR T producido por el promotor ni en las muestras de pacientes de ningún otro estudio clínico hasta la fecha.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El medicamento en investigación crioconservado se envía en un contenedor que se almacenará en una zona de acceso limitado, segura y bien ventilada.

El día de la administración, se descongela el producto, se prepara la dosis en las jeringas que se transportan a la cabecera de la cama del sujeto en un contenedor con una almohadilla de barrera protectora en el interior.



El personal que participa en el ensayo clínico será formado en los procedimientos de manipulación y administración, descongelación y contabilidad del producto, de acuerdo con el Manual de Administración del Producto y los procedimientos del centro. La protección del personal se asegurará mediante el uso de equipos de protección personal (p. ej., guantes, máscara, bata desechable y protección del pelo).

BMS-986403 contiene los linfocitos T humanos autólogos del paciente y, por tanto, los profesionales sanitarios deben emplear precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre.

En caso de vertido accidental, la descontaminación y limpieza hospital se realizan de acuerdo con los procedimientos del hospital.

El producto utilizado parcialmente o no utilizado (material restante en las bolsas), las bolsas, los paños de barrera absorbentes, cualquier suministro utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración intravenosa, debe eliminarse de acuerdo con los procedimientos del centro para la eliminación de residuos biopeligrosos.

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 ni para el medio ambiente.

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). 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 17 de julio de 2022