



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/24)

Título del ensayo

Estudio fase 1, abierto, de búsqueda de dosis de BMS-986453, linfocitos T con receptor antigénico quimérico con diana doble de BCMAxGPRC5D en participantes con mieloma múltiple en recaída o refractario, del promotor Celgene Corporation.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, BMS-986453, es un producto de células CAR T, obtenido de linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos a los que se ha transducido un vector lentiviral (VLV) autoinactivante (SIN), incompetente para la replicación, de tercera generación, para expresar un CAR específico de BCMA y GPRC5D. Este diseño molecular de células CAR T está pensado para aportar tanto activación de los linfocitos T como su coestimulación ante el reconocimiento de antígenos, potenciando la función de los linfocitos T y redirigiendo la actividad citolítica contra las células que expresan BCMA o GPRC5D.

El vector lentiviral deriva del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y está pseudotipado con la glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G).

El CAR de diana doble consta de dos secuencias de fragmento variable de cadena única (scFv) en tándem, una específica para el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y la otra específica del receptor acoplado a la proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D). Los dominios de unión a scFv en tándem se fusionan en secuencia con el separador del dominio de bisagra de IgG4 modificado, el dominio transmembrana CD28, el dominio coestimulador 4-1BB (CD137) y los dominios de señalización de la cadena CD3ζ (zeta).

El vector lentiviral se obtiene con la transfección de células con un plásmido de transferencia y tres plásmidos colaboradores que contienen los genes para el genoma del vector viral, proteínas estructurales y enzimas. Además, se añade un plásmido suplementario que codifica un ARN nuclear pequeño modificado (ARNsn) que puede aumentar los títulos de vector lentiviral.

Características del ensayo clínico

El medicamento en investigación se perfundirá una vez por paciente a 4 niveles de dosis previstos y 1 nivel de dosis opcional.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario de Salamanca, C.A.U. de Salamanca y en la Clínica Universidad de Navarra.



Evaluación del riesgo

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

Se realizan pruebas como parte de la liberación de la línea celular de producción (células del final de la producción (EOPC)) y el vector lentiviral final para asegurar la ausencia de formación de LCR durante el proceso de fabricación del vector. Estas pruebas se han validado y se realizan de acuerdo con las directrices de la Farmacopea Europea y la orientación de la FDA.

En la EOPC, los LCR se estudian mediante un ensayo de cocultivo que se basa en un periodo extendido para la amplificación viral en células detectoras, seguido por una detección de transcriptasa inversa en el líquido sobrenadante mediante el ensayo de PCRc de transcriptasa inversa potenciada por el producto (PERT).

En el vector final, debido a la diferente naturaleza de las muestras estudiadas, el protocolo del ensayo de LCR es ligeramente diferente, comenzando con una inoculación directa del vector en las células detectoras, seguido por una amplificación. Los últimos pasos (es decir, recogida y detección) son similares.

La cantidad de EOPC y producto de vector 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 en las EOPC y el vector se confirman como negativos para LCR antes de la liberación del lote de vector lentiviral.

Además, la línea celular de producción se confirma como negativa para VIH-1; VIH-2; HTLV-1; HTLV-2; SIV u otros retro/lentivirus relevantes que pudieran conducir a la complementación/recombinación del vector retro/lentiviral antes de su uso.

-Presencia de partículas residuales de vectores virales infecciosos en el producto terminado

Se considera que las partículas de vectores lentivirales infecciosos residuales se han reducido a concentraciones insignificantes en el medicamento final BMS-986453 de acuerdo con la eliminación esperada durante el proceso de fabricación que reduce sustancialmente la cantidad de partículas de vectores lentivirales infecciosas residuales y en el conocimiento establecido sobre la plataforma procedente de otro producto CAR T interno en fase avanzada de desarrollo.

Eliminación esperada de partículas lentivirales infecciosas residuales

La eliminación de partículas infecciosas residuales del vector lentiviral está en función tanto de la reducción durante los pasos de lavado como de la degradación del vector durante el proceso de producción.

El proceso de producción de BMS-986453, especialmente las operaciones de recogida, lavado y formulación incluyen amplios pasos de reducción y sustitución de los medios para reducir los niveles de impurezas relacionadas con el proceso y se espera que eliminen aún más vector residual en el medicamento final. La eliminación teórica aportada a través del proceso de producción se calculó



teniendo en cuenta el intercambio de medios durante el proceso y los pasos de lavado y sus volúmenes correspondientes introducidos y eliminados en el proceso.

Además del lavado, la eliminación del vector es una función de degradación. Los vectores lentivirales derivados de VIH-1, como v20069, son inestables a 37°C con una semivida notificada entre 1,3 y 10,4 horas, que es sustancialmente más corta que la duración típica postransducción de aproximadamente 72 horas a 37°C para el proceso de fabricación del medicamento BMS-986453. 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.

Hasta el momento, no se ha detectado vector lentiviral infeccioso en productos clínicos y comerciales similares fabricados por el promotor con procesos de fabricación similares y vectores lentivirales SIN de tercera generación. Por tanto, es razonable esperar que habrá una eliminación eficaz del vector lentiviral infeccioso residual mediante el proceso de fabricación de BMS-986453 y se considera que habrá cantidades insignificantes de partículas infecciosas residuales del vector lentiviral en el medicamento terminado BMS-986453.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El OMG se presenta en un recipiente desinfectable, debidamente etiquetado, a prueba de fugas e irrompible. El medicamento en investigación se descongelará en el centro hospitalario y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa. El personal del centro clínico será formado en los procedimientos de manipulación, administración y descongelación, de acuerdo con el Manual de Administración del Producto y los procedimientos internos del centro.

El personal del centro utilizará equipos de protección personal (p. ej., guantes, máscara, bata desechable y protección del pelo).

BMS-986453 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.

El medicamento en investigación no utilizado o sobrante, el material utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración IV, debe eliminarse de acuerdo con los procedimientos del centro para la eliminación de residuos biopeligrosos. Las bolsas de transfusión y el equipo de protección utilizados se recogerán en una bolsa sellable y se colocarán en un contenedor específico y debidamente etiquetado.

Aparte de la limpieza y desinfección estándar de la sala hospitalaria y de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados, no se necesita ningún tratamiento especial del centro. Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, condiciones ambientales y físicas para sobrevivir fuera del cuerpo humano.

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.

La CNB recuerda que siempre que se manipulen muestras de pacientes se deben aplicar medidas de bioseguridad para riesgo tipo 2 (NCB-2 o BSL-2).

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 8 de octubre de 2024