



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/30)

Título del ensayo

Estudio de fase 3, aleatorizado y abierto para comparar la eficacia y la seguridad del anitocabtagén autoleucel frente al tratamiento de referencia en participantes con mieloma múltiple recidivante/resistente, del promotor Kite Pharma, Inc.

Características del ensayo clínico

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario de Salamanca, el Institut Català d'Oncologia (ICO)-L'Hospitalet, el Hospital Clínic de Barcelona, la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Universitario Ramón y Cajal, el Hospital Virgen del Rocío, el Hospital Universitario 12 de Octubre, el Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria - Fundación Marqués de Valdecilla, el Hospital Clínic Universitario Virgen de la Arrixaca y el Hospital Universitari i Politènic La Fe.

El medicamento en investigación se administrará a los pacientes por inyección intravenosa.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, anitocabtagén autoleucel (Anito-cel), consiste en linfocitos T humanos autólogos que han sido modificados genéticamente *ex vivo* mediante un vector lentiviral (LLV) autoinactivante (SIN) de tercera generación derivado del genoma lentivírico del virus de la inmunodeficiencia humana 1, para expresar un receptor quimérico para el antígeno (CAR). El receptor CAR ddBCMA está compuesta por un dominio de unión, un espaciador y una región transmembrana fusionada a dominios de señalización intracelular.

Evaluación del riesgo

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

El LVV utilizado en la fabricación de anitocabtagén autoleucel (anito-cel), denominado LV01, se basa en un sistema de autoinactivación (SIN) del VIH-1 de tercera generación.

Los componentes esenciales de replicación del LVV se dividen en cuatro plásmidos: un plásmido de vector de transferencia y tres plásmidos auxiliares.

La formación de RCL requeriría múltiples eventos de recombinación en cuatro plásmidos o el ARNm derivado lo cual es extremadamente improbable. Existe una homología mínima de secuencia de nucleótidos entre los plásmidos de transferencia y auxiliares. La recombinación durante la transcripción inversa también es poco probable debido al hecho de que ninguno de los ARNm auxiliares alberga una señal de encapsidación.

El vector LV01 se analiza para detectar la presencia de RCL en dos etapas diferentes del proceso de fabricación: el final de las células de producción (EOPC) y el producto del vector LV01. En ambos casos se realizará amplificación vírica en una línea celular seguido de detección de transcriptasa inversa mediante el ensayo de qPCR con transcriptasa inversa potenciada por el producto (PERT). En los ensayos de la fase de EOPC y la fase de producto vectorial se debe indicar que «no se han detectado indicios de RCL» según las especificaciones.



Hasta la fecha, no se ha detectado RCL en ningún ensayo clínico que utilice un producto celular transducido con LVV, y ningún sujeto clínico ha mostrado signos de RCL.

Los lotes de producto final de las fases clínicas 1 y 2 de anito-cel, han dado negativo en las pruebas de detección de RCL.

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

Al final del proceso de fabricación del anito-cel, que utiliza un sistema cerrado y automatizado, los niveles de LVV se reducen por:

- 1) Inestabilidad del LVV a 37 °C que provoca la inactivación del LVV y
- 2) Aclaramiento del LVV en los pasos del proceso posteriores a la transducción.

El ratio de reducción de LVV se calculó según los principios descritos en «Buenas prácticas para la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente», utilizando la fórmula proporcionada en la tabla 1 de dicho documento (ratio de reducción: $R1W \times R2I \times 2FT$)/Ci), basada a su vez en la fórmula de la Comisión de Modificación Genética (COGEM, por sus siglas en neerlandés) (recomendación de la COGEM: CGM 190729-01).

Según el cálculo, la tasa de reducción de LVV en el proceso de fabricación de anitocabtagén autoleucel demuestra que los niveles de LVV se reducen a concentraciones insignificantes.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El medicamento en investigación estará dentro de una bolsa de criopreservación que, una vez congelada, se colocará dentro de un casete de aluminio. El producto debe almacenarse en la fase de vapor de nitrógeno líquido (≤ -150 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento con el fin de garantizar que se administren células autólogas vivas viables al paciente.

El producto se administrará bajo la dirección y supervisión de profesionales sanitarios, y se seguirán las precauciones universales para pacientes inmunodeprimidos. El personal que manipule las bolsas del producto seguirá el procedimiento de uso de batas adecuado para la terapia celular. Los profesionales sanitarios que manipulen el medicamento en investigación deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

La inoculación accidental del medicamento en investigación a cualquier persona que no sea el paciente previsto se considera muy poco probable, ya que sería necesario colocar un catéter intravenoso antes de conectarlo a la bolsa del producto. En el caso muy improbable de que las células se transmitan mediante una inyección accidental a un profesional sanitario o cuidador, el sistema inmunitario o el componente del complemento del receptor eliminaría las células inyectadas. Puede producirse una reacción local o una reacción alérgica, pero se prevé que estas reacciones sean transitorias y puedan tratarse con medicamentos disponibles habitualmente. Por lo tanto, no se prevén consecuencias negativas duraderas en caso de que se produzca una inyección accidental.

Existe un riesgo insignificante de peligro para la salud ambiental en caso de accidente, como derrames.

Tanto los linfocitos T como cualquier posible partícula residual del vector lentivírico dentro del medicamento en investigación son susceptibles a los métodos frecuentes de inactivación aplicados a agentes microbianos y a muchos desinfectantes viricidas, como el hipoclorito de sodio al 1 %, el glutaraldehído al 2 %, el formaldehído y el etanol. El calor (>50 °C durante 1 minuto), la radiación UV y



el pH bajo y alto también son viricidas. El medicamento en investigación se destruirá rápidamente con medios estándar de desinfección o soluciones de limpieza doméstica (p. ej., lejía, jabón, soluciones de limpieza que contengan alcohol).

En caso de derrame, se seguirán las directrices locales de bioseguridad para la limpieza y desinfección.

El producto no utilizado y de todo el material que haya estado en contacto con el medicamento en investigación (residuos sólidos y líquidos), que deben eliminarse como residuos potencialmente infecciosos.

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 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 25 de octubre de 2024