



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/28)

Título del ensayo

Ensayo de fase 1b multicéntrico, abierto, de JNJ-90009530, una terapia celular CAR-T autóloga anti-CD20 en sujetos adultos con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario, del promotor Janssen-Cilag International NV.

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por infusión intravenosa.

En el ensayo participarán el Institut Catala D'oncologia-Hospital Duran i Reynals, el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, el Hospital Universitario 12 de Octubre y la Clínica Universidad de Navarra.

Una vez que haya recibido la dosis, se le vigilará estrechamente a los pacientes hasta 2 años y a largo plazo 15 años en un estudio independiente.

Características del organismo modificado genéticamente

El OMG, JNJ-90009530, son linfocitos T modificados genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral (VL) para expresar el receptor antigénico quimérico (CAR) que, al reinfundirse en el paciente, reconocen y matan las células tumorales. Más concretamente, la inmunoterapia CAR T utiliza un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD20 humano para dirigirse a CD20.

El vector lentiviral, derivado del VIH-1, autoinactivado y de replicación defectuosa, se produce usando un sistema de empaquetamiento de tercera generación. Las células de empaquetamiento (HEK293T) se transfectan transitoriamente con 4 plásmidos distintos: tres plásmidos auxiliares inician la transcripción de los precursores de las poliproteínas Gag y GagPol, la glicoproteína de envoltura VSV-G, y Rev, que son necesarios para la generación del vector, y el plásmido de transferencia que lleva la secuencia del receptor CAR quimérico (CD20).

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

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

Las pruebas de RCL se realizan como parte de la liberación del vector lentiviral, de la sustancia farmacológica y del medicamento, de acuerdo con la Directriz de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el Desarrollo y la Fabricación de Vectores Lentivirales (EMA 2005) y el documento de Orientación para el Sector de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) titulado «Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up» (Pruebas de productos de terapia génica humana basada en vectores retrovirales para retrovirus competentes para la replicación durante la fabricación del producto y el seguimiento del paciente) (versión de enero de 2020) (FDA 2020).

Para garantizar la ausencia de lentivirus competentes para la replicación (RCL), se utiliza una PCR digital multiplex (dPCR) indirecta que determina el valor de copia absoluto de los genes diana



(VSVG). Se ha establecido el límite de detección del ensayo y el criterio de aceptación para la liberación de los lotes.

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

Se considera altamente improbable la presencia de partículas infecciosas libres del vector lentiviral como impureza en el medicamento final dada la elevada tasa de reducción como resultado de los múltiples pasos de lavado durante la fabricación.

Se realiza una estimación teórica de las partículas vectoriales residuales (A). En segundo lugar, se evalúa la relevancia biológica de la cantidad de partículas de vectores libres en vista del riesgo para el medio ambiente, con especial atención a un posible incidente (B). Finalmente, se resume una serie de medidas desde un punto de vista de precaución para minimizar aún más el riesgo de exposición.

El enfoque que presentan es el "peor de los casos", es decir, no tiene en cuenta que las células absorberán partículas vectoriales como resultado del proceso de transducción. Para una transducción estacionaria, se estima que la eficiencia de dicha absorción es del 20 %.

A. Cálculo teórico de las partículas residuales infecciosas del vector lentiviral

Para el cálculo se basan en el [Documento de Buenas Prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínico con células humanas modificadas genéticamente](#).

La tasa de reducción representa las veces que disminuye la concentración de partículas libres del vector infeccioso en relación con la cantidad de vectores víricos infecciosos añadidos al cultivo. La fórmula se ha establecido para calcular el número de partículas residuales del vector en células adherentes (es decir, en las placas de cultivo), aunque tales condiciones no son totalmente aplicables al proceso de producción.

Durante el proceso de fabricación se utilizan diferentes volúmenes para las distintas etapas de lavado y recolección, determinándose el número de veces que se reduce la cantidad de partículas de vector viral para cada paso de lavado y calculando la tasa de reducción teórica.

B. Relevancia de las partículas de vectores libres en vista del medio ambiente, con especial atención a un incidente de pinchazo de aguja.

Teniendo en cuenta la cantidad teórica de partículas residuales de vectores libres, es importante evaluar si dicha cantidad puede representar un riesgo en caso de un incidente. Las situaciones más probables serían pinchazo con una aguja con fármaco o sangre de un paciente tratado.

En caso de que se produzca un pinchazo con una aguja por parte del personal sanitario que manipula el producto celular terminado, el volumen de líquido transferido es extremadamente pequeño por lo que el riesgo de que partículas de vector estén presentes en el líquido transferido durante el incidente se considera insignificante.

De manera similar, el riesgo sería insignificante en caso de un pinchazo con sangre de un paciente tratado, en el que se tendría no sólo el volumen limitado, sino que además se produciría la dilución posterior del vector en el volumen de sangre del paciente.

En el improbable caso de que el medio ambiente esté expuesto a las células T genéticamente modificadas (por ejemplo, exposición a través de las mucosas) es muy poco probable que las células T genéticamente modificadas sobrevivan, ya que sólo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo *in vitro* estrictamente controladas.



Independientemente de los escenarios que ocurran, incluso si una cantidad muy baja de partículas de vector libre van a estar presentes en el producto terminado, se destaca que esas partículas de vector son (1) deficientes para la replicación, ya que carecen de la información genética para generar una progenie vírica, (2) es muy improbable que se produzca una recombinación a partículas con capacidad total de replicación teniendo en cuenta el sistema de producción empleado y las propiedades de autoinactivación y (3) se espera que las partículas sean rápidamente inactivadas por el sistema de complemento del receptor.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El medicamento se almacena en fase de vapor en un tanque de nitrógeno líquido en bolsas de congelación. Las bolsas se colocan en casetes de aluminio para proteger el medicamento mientras las bolsas se almacenan, manipulan y envían.

El transporte interno se realiza en un envase cerrado, a prueba de roturas y fugas. El área de preparación/administración será de acceso restringido.

Se utilizarán desinfectantes y métodos adecuados para la desinfección, de acuerdo con los procedimientos de los centros.

El producto no utilizado/residual se deberá eliminar como posible residuo infeccioso de acuerdo con los procedimientos de los centros.

Se aplicarán las medidas higiénicas hospitalarias estándar durante el muestreo y otros análisis. Las muestras se almacenarán a temperatura controlada en un lugar seguro y de acceso restringido.

Todo el material que haya estado en contacto con el OMG durante la preparación y administración, así como los residuos procedentes de la toma y procesamiento de muestras, se eliminarán de acuerdo con los procedimientos de los centros como residuos con riesgo biológico. El material no desechable se desinfecta con los desinfectantes adecuados o se esteriliza en autoclave de acuerdo con los procedimientos de los centros.

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 15 de marzo de 2024