



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/20)

Título del ensayo

Ensayo exploratorio de fase 1/2 para determinar la dosis recomendada para la fase 2 (DRF2), la seguridad y la eficacia preliminar de las combinaciones de bb2121 (ide-cel) en sujetos con mieloma múltiple recidivante/refractario (KarMMA-7), de la empresa Celgene Corporation.

Este ensayo clínico se va a realizar con el mismo OMG que los ensayos clínicos con número de notificación B/ES/17/18 (autorizado con fecha 2 de marzo de 2017), B/ES/18/26 (autorizado con fecha 19 de diciembre de 2018) y B/ES/18/30 (autorizado con fecha 5 de junio de 2019).

Características del ensayo

La duración propuesta por el promotor es desde enero 2021 a marzo 2023.

En el ensayo participarán la Clínica Universitaria de Navarra y el Hospital Universitario de Salamanca.

Aproximadamente se incluirán 334 pacientes y 239 recibirán la perfusión de tratamiento con bb2121. Se prevé que se administrarán hasta 450 millones de linfocitos T que contienen el gen para el receptor del antígeno quimérico anti-BCMA por vía intravenosa a cada paciente como dosis única.

Todos los sujetos que reciban bb2121 serán supervisados hasta la progresión de la enfermedad o su retirada del consentimiento. A continuación, se hará un seguimiento de los sujetos para detectar toxicidades diferidas relacionadas con bb2121, la seguridad relacionada con el vector viral, el estado de la enfermedad, la supervivencia, los tratamientos posteriores para el mieloma, incluida la fecha posterior de progresión y la aparición de segundos tumores malignos primarios, cada 3 meses hasta el final del ensayo (2 años después de que el último sujeto haya recibido el primer agente de combinación en la cohorte respectiva). Posteriormente, se solicitará a los sujetos que se inscriban en un protocolo aparte para un seguimiento a largo plazo (GC-LTFU-001) durante un total de 15 años después de la última perfusión del producto farmacéutico.

Las muestras para el control de la presencia de lentivirus competentes para la replicación se analizarán en el mes 4, 7, 13 y 25 y luego cada 12 meses hasta los 24 meses posteriores a la perfusión, siguiendo el mismo esquema que durante el período de tratamiento para los sujetos que no hayan presentado progresión (período de seguimiento posterior al tratamiento), y cada tres meses para los sujetos que hayan presentado progresión (seguimiento de la supervivencia).

Organismo Genéticamente Modificado

El OMG (bb2121) consiste en una población de linfocitos T autólogos enriquecida que contiene células transducidas con el vector anti-BCMA02 CAR LVV que codifica para el receptor CAR del antígeno de maduración de células B humanas (BCMA).



CAR anti-BCMA02 LVV es un vector basado en el lentivirus VIH-1. Los vectores lentivirales utilizados son de tercera generación (se utilizan 4 plásmidos para su producción lo que aumenta su seguridad), mejorados (contienen secuencias que mejoran su expresión como cPPT, tracto central de polipurina, y el elemento de respuesta a Rev, RRE), autoinactivantes (deleciones en la LTR por lo que una vez integradas no son activas) y pseudotipados (la proteína de la envuelta usada para empaquetar es la glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular VSV-G). Los vectores se obtienen mediante cotransfección de los 4 plásmidos en células 293T: vector transferente, vectores empaquetadores (que contienen la secuencia codificante de rev y gag-pol) y el de la envuelta VSV-G. CAR anti-BCMA02 es un receptor quimérico, constituido por una proteína de varios dominios, a saber: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno (VL y VH), el dominio bisagra CD8 α , un dominio transmembranario (CD8 TM) y los dominios de señalización intracelulares coestimulador CD137 (4-1BB) y cadena CD3-zeta. Las células mononucleares de sangre periférica se obtienen mediante leucaféresis. Las células se transducen *ex vivo* con el vector, se expanden, se recogen, se lavan, se criopreservan y almacenan en nitrógeno líquido. Se analiza cada lote de producto para detectar la presencia de lentivirus competente para la replicación (RCL).

Evaluación del riesgo mediambiental

Los informes de evaluación del riesgo de los ensayos clínicos B/ES/17/18, B/ES/18/26 y B/ES/18/30 están disponibles en la página Web del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El bb2121 se enviará al centro clínico en un recipiente validado para su traslado antes de la administración programada para el paciente.

El almacenamiento del producto en los tanques de nitrógeno líquido del centro es opcional. El bb2121 se descongelará en el centro y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa en un área del hospital destinada a perfusiones. El personal correspondiente del centro clínico recibirá capacitación sobre los procedimientos de manipulación, administración, descongelación y contabilización del producto.

El transporte del producto se realizará un tanque de nitrógeno portátil o una vez descongelado dentro de una bolsa estéril con cierre zip, y posteriormente en un contenedor rígido cerrado.

Se aplicarán medidas de bioseguridad correspondientes a nivel de riesgo 1, teniendo en cuenta que el producto únicamente se descongela para su administración.

La administración de bb2121 se realizará en centros médicos especializados equipados para la administración segura de productos biológicos o celulares, y estará a cargo de profesionales de la salud experimentados, adecuadamente capacitados en procedimientos de higiene y en normas sobre seguridad y manipulación de materiales infecciosos.

Todo el bb2121 utilizado parcialmente o no utilizado (material que queda en las bolsas), las bolsas, las almohadillas de barrera absorbentes, todos los suministros empleados en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración intravenosa, deben desecharse de conformidad a los procedimientos de los centros en cuanto a la eliminación de residuos biopeligrosos o residuos biológicos peligrosos.



Aparte de la limpieza e higiene habituales de la sala hospitalaria y la eliminación de residuos del producto y materiales contaminados, no es necesario ningún tratamiento particular del lugar.

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). 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, 4 de noviembre de 2020