



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS T MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/17/05)

Título del ensayo

Ensayo abierto, de fase I, de aumento progresivo de la dosis para evaluar la seguridad y eficacia de MAGE-A10^{c796}T en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IIIb o IV en España.

Características del ensayo

Se estima que el ensayo clínico comenzará aproximadamente en agosto de 2017 y se completará a finales de 2018. Se espera que participen 1-2 sujetos por centro. Las dosis serán de 0,1x10⁹ células, 1x10⁹ células y 5x10⁹ células.

Se recomienda que el paciente esté ingresado y que el producto se administre en una unidad especializada con acceso restringido debido a la inmunodepresión de los pacientes. En el ensayo participarán: El Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Servicio de hematología) y el Hospital Universitario 12 de Octubre (Unidad TMO, Unidad de trasplante de médula ósea).

La administración del producto se realiza mediante infusión intravenosa durante 15-30 minutos. Se realizan controles a los 3, 6 y 12 meses para controlar la presencia de linfocitos T modificados genéticamente, así como la presencia de lentivirus competentes para la replicación. Estos controles también se realizarán a las personas que por accidente hayan recibido el OMG. Si las pruebas son negativas durante el primer año, se recogerán muestras y se archivarán durante un máximo de 15 años. Sin embargo si se detectan muestras positivas, el paciente se someterá a seguimiento hasta que las muestras sean negativas.

Características del OMG

El OMG, MAGE-A10^{c796}T, son células CD3+T autólogas, que expresan el receptor de células T con afinidad aumentada para MAGE-A10.

La modificación de las células se realiza utilizando un vector de lentiviral pseudotipado derivado de VIH-1, no replicativo que presenta deleciones en los LTR 5' y 3' y porta la señal ψ (ψ) de empaquetamiento.

Para producir el lentivirus, se transfectan con los plásmidos (de empaquetamiento, codificador del transgen, Rev y la proteína de la envoltura VSV-G) una línea de celular de empaquetamiento, HEK293T.

El transgén (MAGE-A10^{c796} TCR) está formado por cadenas α y β del receptor de linfocitos T (TCR) específico de MAGE-A10 unido mediante una secuencia, péptido 2A, para garantizar la expresión equivalente de ambas cadenas.

Las partículas virales se utilizarán para transducir células T del paciente, preferiblemente CD3+. Tras la transducción, el transgén se integra de modo estable en el genoma de la célula huésped para dirigir la expresión de MAGE-A10^{c796} TCR en la superficie celular. Los linfocitos T se expanden *in vitro* y se vuelven a infundir en el paciente. El objetivo último del proceso es estimular y expandir la inmunidad potente y específica de antígeno de los linfocitos T.



Identificación de riesgos potenciales

-Presencia de partículas virales libres

Tras la transducción de los linfocitos T se realizan distintos lavados. Posteriormente, durante la expansión de los linfocitos transducidos se sustituye el medio de cultivo distintas veces con lo que se diluye también el vector restante. Además la incubación se realiza a 37°C temperatura a la cual los vectores lentivirales no son estables más de 48 horas. Se considera que la presencia de partículas víricas libres en el producto final es improbable.

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

No se han detectado en ensayos *in vivo* o *in vitro* la aparición de LCR.

Los LCR pueden generarse durante la fase de producción o después de la administración de las células transducidas mediante recombinación homóloga. El vector solo contiene una porción limitada del genoma del lentivirus, las LTRs y la señal ψ (psi) de empaquetamiento. Esta porción limitada de secuencias lentivirales hace que la recombinación con elementos retrovirales endógenos sea improbable. Por otra parte, la segregación de las secuencias virales necesarias para el empaquetamiento en plásmidos distintos reduce del riesgo de producción de LCR. Se realizarán ensayos de detección de LCR previos a la liberación del producto y durante todas las fases del ensayo (3, 6 y 12 meses posteriores a la administración).

-Riesgo de transferencia genética

La probabilidad de transferencia genética horizontal es insignificante, ya que las células T no transfieren genes horizontalmente, el virus se encuentra integrado en el genoma de las células y no será capaz de recombinarse con secuencias de vectores retrovirales endógenos humanos dada la ausencia de secuencias homólogas.

-Patogenicidad

Los linfocitos T parecen resistentes a la transformación oncogénica por parte de virus que se integran en el genoma. La monitorización se realizará de acuerdo con las directivas de la EMA con una frecuencia no inferior a 6 meses y durante un máximo de 5 años.

En el producto final, la especificación del número de copias del vector se fija en ≤ 5 copias/célula para mitigar el posible riesgo de oncogénesis insercional.

-Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

La posibilidad de supervivencia, establecimiento y diseminación del vector es insignificante teniendo en cuenta que es un vector no replicativo y la práctica ausencia de partículas virales libres en el producto final.

Por otra parte, fuera del huésped, las células son sensibles y rápidamente eliminadas tanto por inactivación física (deshidratación y calor) como por desinfectantes (disolventes de lípidos y detergentes suaves).



-Efecto sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente

El contacto con el OMG por parte del personal sanitario como consecuencia de derrames o accidentes no supone un riesgo ya que la transferencia de células sería muy baja y el sistema inmunitario eliminará las células.

El antígeno MAGE-A10 solo se expresa en ciertas células cancerosas. Si el producto se infunde accidentalmente a un paciente inmunodeprimido, la modificación genética no tendrá consecuencias, aunque es posible que pueda desarrollar la enfermedad injerto contra huésped (como con cualquier otro trasplante de células) que requiera el tratamiento estándar adecuado.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El promotor proporcionará a cada centro que participe en el ensayo clínico formación sobre el estudio, que incluye la recepción, conservación y manipulación del producto. No se requieren medidas especiales para el lugar de administración. Debe utilizarse indumentaria de protección similar a la utilizada en la manipulación de productos celulares o sanguíneos.

El producto se suministra congelado en doble bolsa en nitrógeno líquido. El producto se transportará por el personal clínico hasta el lugar donde se encuentra el paciente y se descongelará en baño de agua, de acuerdo con los procedimientos estándar para productos sanguíneos congelados.

Se recomienda la administración mediante dispositivo de infusión de doble canal. Lo ideal es que se transfunda sin filtro pero si se requiere el tamaño de poro no debe ser inferior a 170 μm .

En caso de derrame del producto las células perderán la viabilidad rápidamente. Se podrá utilizar solución Hypo-Chlor, lejía o peróxido de hidrógeno al 6%.

Todos los materiales que entran en contacto con el producto (plásticos desechables, agujas, gasas, torundas, etc) serán tratados como residuos clínicos.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

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 de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad. 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 21 de abril de 2017