



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS T MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/17/07)

### **Título del ensayo**

Ensayo clínico abierto, piloto, para evaluar la seguridad y eficacia de linfocitos T autólogos que expresan de forma aumentada TCR específicos de NY-ESO-1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IIIb o IV, de la empresa Adaptimmune LLC.

### **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 participe 1 sujeto por centro.

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. Tras la infusión inicial, los sujetos que tengan una respuesta confirmada (o tengan una enfermedad estable durante más de 4 meses) serán elegibles para una segunda infusión. Se realizarán controles a los 3, 6 y 12 meses de la presencia de linfocitos T modificados genéticamente, así como de la presencia de lentivirus competentes para la replicación. 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.

Los pacientes recibirán un total de  $5 \times 10^9$  de células transducidas (intervalo:  $1 \times 10^9$  -  $6 \times 10^9$ ). Se recomienda que el paciente esté ingresado y que el producto se administre en una unidad especializada (por ejemplo, una unidad de trasplante de médula ósea) en donde el acceso esté estrictamente restringido debido a la inmunodepresión de los pacientes.

Hasta el 27 de enero de 2017, 64 sujetos han sido tratados con NY-ESO-1c259T (administrados sin el uso concomitante de IL-2) en 5 ensayos clínicos para las indicaciones de mieloma múltiple (pacientes con y sin trasplante), sarcoma sinovial, melanoma, cáncer de ovario y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

### **Características del OMG**

El OMG, NY-ESO-1<sup>c259T</sup>, son células CD3+T autólogas, que expresan el receptor de células T con afinidad aumentada para NY-ESO-1.

La modificación de las células se realiza utilizando un vector de lentiviral pseudotipado derivado de VIH-1, no replicativo que presenta delecciones en los LTR 5' y 3' y porta la señal  $\psi$  (psi) 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 (NY-ESO-1<sup>c259</sup>) está formado por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor de linfocitos T (TCR) específico de NY-ESO-1 unidas 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 NY-ESO-1<sup>c259</sup> 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  $\psi$  (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**

Oncogénesis insercional: los linfocitos T parecen resistentes a la transformación 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 (VCN) se fija en  $\leq 5$  copias/célula en los criterios 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 NY-ESO-1 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.

En todo caso, se realizarán controles a los 3, 6 y 12 meses de la presencia de linfocitos T modificados genéticamente, así como de la presencia de lentivirus competentes para la replicación a las personas que por accidente hayan recibido el OMG

### **-Manipulación, control y tratamiento de residuos**

El promotor proporcionará a cada centro 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  $\mu\text{m}$ .

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 7 de abril de 2017