



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/19/21)

Título del ensayo

Estudio en fase I de aumento gradual de la dosis para evaluar la seguridad y la eficacia de ADP-A2M4CD8 en pacientes HLA-A2+ con tumores con expresión de MAGE-A4.

Características del ensayo

El período propuesto por el promotor del ensayo clínico para la liberación es de diciembre 2019 a enero 2022. El ensayo se realizará en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, el Hospital Universitario HM Sanchinarro y el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Se realizará un seguimiento a los pacientes a los 3, 6 y 12 meses el primer año, cada año desde el segundo año desde la administración, y a los 15 años.

Características del OMG

El OMG son linfocitos T autólogos del paciente ADP-A2M4 transducidos con un vector lentiviral autoinactivante sin capacidad replicativa que codifica un receptor de linfocitos T (TCR) específico del antígeno tumoral MAGE-A4 de gran afinidad.

El vector de transferencia es un vector lentiviral autoinactivante (SIN) derivado del VIH y se obtiene mediante la transfección de células HEK293 con 3 plásmidos de empaquetamiento que proporcionan proteínas estructurales y complementarias en trans que son necesarias para producir el vector lentiviral (un plásmido codifica Rev, otro codifica el poligén gag-pol y otro codifica una proteína con envoltura no VIH-1 (es decir, VSV-G)) y un plásmido de transferencia que contienen el transgén que codifica para el TCR.

El transgén (MAGE-A4-c1032) está formado por cadenas α y β del receptor de linfocitos T (TCR) específico de MAGE-A4 unido mediante una secuencia, péptido 2A, para garantizar la expresión equivalente de ambas cadenas.

Evaluación del riesgo para la salud humana, animal y el medio ambiente

Teniendo en cuenta las características específicas del medicamento en investigación, el solicitante considera que la evaluación específica del riesgo ambiental prevista en las *Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas genéticamente modificadas por medio de vectores retrovirales/lentivirales*¹ es aplicable.

¹ https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg/-notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx



Identificación de riesgos potenciales

Las células humanas no pueden proliferar en el medio ambiente ya que solo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo *in vitro*. De ello se deduce que, cuando el medicamento en investigación consta de células humanas modificadas genéticamente mediante vectores retrovirales/lentivirales, los riesgos para el medio ambiente y la salud pública están relacionados principalmente con la posibilidad de formación de un virus competente para la replicación y la presencia de partículas víricas residuales infecciosas del vector viral en el producto final que podrían liberarse al medio ambiente.

-Presencia de partículas virales libres

Se demuestra la ausencia de partículas residuales del vector viral infeccioso en el OMG utilizando la fórmula recogida en el documento *Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas genéticamente modificadas por medio de vectores retrovirales/lentivirales*².

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

El vector lentiviral MAGE-A4-c1032 (células sobrenadantes y de fin de producción) se somete a pruebas de lentivirus con capacidad replicativa (RCL), con una prueba de infecciosidad y una de captura del antígeno p24 VIH-1. Los lotes de vector lentivírico MAGE-A4-c1032 destinados a su uso durante este ensayo se han analizado y son negativos para RCL.

Las demás pruebas de aprobación del vector lentivírico MAGE-A4-c1032 incluyen la secuenciación completa del inserto de TCR con tan solo la secuencia predicha como resultado, y la secuencia no puede complementar retro/lentivirus existentes.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Se seguirán las precauciones habituales similares a las que se usarían en la manipulación de hemoderivados. Además de una bata de laboratorio u otra vestimenta propia del ámbito hospitalario, el personal de enfermería u otro personal cualificado usarán guantes de vinilo o nitrilo durante la administración del producto en investigación.

El riesgo de la administración del producto es similar al de la manipulación de otros hemoderivados. El producto se recibe en bolsas que se administran al paciente en forma de infusión. El producto se recibe congelado y se descongela dentro de la misma bolsa desde la que se administra.

Se recomienda que el producto se administre usando un equipo de infusión de doble espiga por gravedad durante 15-45 minutos en ausencia de reacción.

Los pacientes no deben donar hemoderivados fuera de este estudio durante su tiempo en el mismo, incluyendo el seguimiento a largo plazo (15 años).

Todos los materiales que entren en contacto con el producto de linfocitos T deben tratarse como residuos biosanitarios especiales.

² https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-/notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx



No se prevé la devolución o eliminación rutinarias del producto no utilizado durante el estudio. Se espera que se infunda todo el producto y que las bolsas utilizadas se desechen como residuos biosanitarios especiales.

En caso de devolución de producto el promotor proporcionará a los centros todo el material y las instrucciones necesarios para el empaquetado y la devolución del producto, (en cryoshipper, en piezas de espuma, en recipientes de metal, en biobolsas,) por World Courier. El promotor no admite la destrucción del producto no utilizado en el centro.

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 de los mismos 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 a 25 de noviembre 2019