



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/13)

Título del ensayo

Ensayo clínico en fase II y sin enmascaramiento de ADP-A2M4CD8 en pacientes con cáncer avanzado de esófago o de la unión esófago-gástrica (SURPASS-2), del promotor Adaptimmune LLC.

Características del ensayo

El promotor propone un período de liberación de septiembre de 2021 hasta diciembre de 2022.

El ensayo se realizará en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, el Hospital Universitario Virgen del Rocío, el Hospital Universitario HM Sanchinarro (CIOCC), el Hospital Universitario 12 de Octubre, el Hospital Universitari Vall d'Hebron y la Clínica Universitaria de Navarra.

El producto en investigación se administrará a una dosis de $1,0 \times 10^9$ a 10×10^9 linfocitos transducidos mediante una única infusión intravenosa.

Se seguirá a los pacientes y se tomarán muestras en los meses 3, 6 y 12 del primer año tras la infusión. Luego, cada 3 meses hasta el año 2, cada 6 meses en los años 2-5 y cada año en los años 6-15.

Todos los pacientes tendrán un seguimiento de 15 años desde el momento de su última infusión de linfocitos T de acuerdo con los requisitos de la FDA y la EMA sobre ensayos clínicos con terapia génica (FDA, 2006a, FDA, 2010 y EMA, 2009).

Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG es el mismo que el utilizado en el ensayo clínico B/ES/19/21 autorizado por el CIOMG con fecha 27 de enero de 2020.

El OMG, ADP-A2M4CD8, consiste en linfocitos T autólogos, positivos para CD4 y CD8, transducidos con un vector lentiviral autoinactivante (SIN) que expresa un receptor de linfocitos T (TCR) específico con afinidad aumentada por el péptido MAGE-A4, producido específicamente en las células cancerosas, y un correceptor adicional natural CD8 α .

El vector lentiviral se obtiene mediante la transfección de células HEK293 con 3 plásmidos de empaquetamiento que proporcionan las proteínas estructurales y complementarias en *trans* que son necesarias para producir el vector lentiviral (un plásmido codifica la proteína Rev, otro que contiene el poligén *gag-pol* y un tercero que codifica la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (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, unidas mediante una secuencia, péptido 2A, para garantizar la expresión equivalente de ambas cadenas.

Evaluación del riesgo para el medio ambiente

En la [página web del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico](#) se puede consultar el informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico B/ES/19/21.



Manipulación, control y tratamiento de residuos

El producto se almacenará en servicios o departamentos específicos de cada centro hospitalario.

El transporte desde el lugar de almacenamiento al de administración se realizará utilizando contenedores o neveras portátiles, adoptando las medidas adecuadas para evitar derrames accidentales.

En todos los centros la preparación del producto se realizará junto a la cama del paciente, sobre una superficie limpia y desinfectada. La bolsa que contiene el producto se colocará dentro de una segunda bolsa de cierre hermético, que se cerrará para evitar posibles derrames y para evitar contaminación. La bolsa que va dentro de la bolsa hermética se descongelará a 37 ± 1 °C al baño María o con un método de descongelación en seco. Cuando la bolsa que contiene el OMG se haya descongelado, se extraerá la bolsa hermética que la contiene del baño María. Todo el material utilizado será desechable y estéril.

No se prevé la devolución rutinaria del producto no utilizado durante el estudio. En caso necesario, y tal como indica el protocolo, el promotor proporcionará información al centro clínico para devolver el producto.

En todos los centros que participan en el ensayo los residuos generados serán eliminados siguiendo el procedimiento del centro para eliminación de residuos de riesgo biológico.

El personal que entre en contacto con el OMG y con el paciente que va a recibirlo, llevará EPI (bata, calzas, mascarilla, guantes). Además, el personal que manipula y administra el producto, llevará gafas protectoras.

Las muestras de los pacientes a los que se les administre el OMG se analizarán en laboratorios de los centros hospitalarios. En el transporte de las muestras se evitará derrames accidentales utilizando para su transporte bolsas de plástico con cierre zip.

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 a 23 de junio de 2021