



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (GSK 3845097) (Notificación B/ES/22/15)

Título del ensayo

Protocolo maestro para evaluar la seguridad y la dosis recomendada para la fase 2 de las siguientes generaciones de células T autólogas modificadas con TCR NY-ESO-1/LAGE-1a mejorados, en monoterapia o en combinación con otros agentes, en participantes con tumores avanzados” (209012), del promotor GlaxoSmithKline LLC.

Características del organismo modificado genéticamente

El producto en investigación, GSK 3845097, son linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos modificados genéticamente mediante transducción *ex vivo* con un vector lentiviral, GSK4004397A, que coexpresa un receptor de linfocitos T (TCR NY-ESO-1^{c259}) de afinidad mejorada (c259), dirigido para reconocer de forma específica los antígenos NY-ESO-1/LAGE1-a, (péptido SLLMWITQC unido a HLA-A*02.), y el receptor II TGF- β predominantemente negativo (dnTGF- β R2) para mejorar la función y la supervivencia de las células T.

NY-ESO-1 y LAGE-1a son miembros de la familia de antígenos tumorales asociados al cáncer. Se trata de proteínas citoplasmáticas detectables en múltiples tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), el cáncer de vejiga, el melanoma, el cáncer de hígado, el sarcoma sinovial (SS), el liposarcoma mixoide/de células redondas (MRCLS), el mieloma múltiple y muchos otros. Los epítomos peptídicos específicos de la proteína NY-ESO-1 o LAGE-1a se procesan y presentan en la superficie de la célula tumoral en complejo con una molécula HLA, que puede ser reconocida por las células T. Se ha identificado un péptido de unión al HLA-A*02 (SLLMWITQC aa 157-65) que es común a los antígenos NY-ESO-1 y LAGE-1a y que puede ser reconocido por las células T reactivas al NY-ESO-1.

El vector GSK4004397A, se basa en el lentivirus VIH-1, autoinactivante, pseudotipado con la glicoproteína de la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que presenta delecciones en los LTR 5' y 3' (a esta última se le ha eliminado el U3) y porta la señal ψ (psi) de empaquetamiento). El vector también contiene el tracto de poli-purina central (cPPT) y la secuencia de terminación central (CTS) para una mayor eficiencia de transducción, el elemento de respuesta rev (RRE) para transporte del ARN.

El transgén está compuesto por las secuencias que codifican para el dnTGF- β R2 seguido por las secuencias de las cadenas α y β del receptor de linfocitos T (TCR NY-ESO-1^{c259}). El transgén permite que los linfocitos T transducidos reconozcan las células tumorales que expresan NY-ESO-1/LAGE1.. La expresión de dnTGF β R2 permite la inhibición selectiva de la señalización de TGF- β para proteger a las células T de los efectos inmunosupresores de TGF- β en el microambiente tumoral. El mantenimiento de la función de las células T debería aumentar la eficacia antitumoral.

En la producción del vector lentiviral se utiliza un sistema de bancos de células 293T que incluye el banco de células maestras (BCM) y el banco de células de trabajo (BCT). Las pruebas de liberación para generar el BCT a partir del BCM, incluyen la detección de virus humanos VIH-1 y 2, VLTH, VHH 6-7-8, CMV humano, VS40, VHB, VHC, VEB, VHA, parvovirus B19 humano mediante RCP



en tiempo real, y detección del virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS) y el virus de la leucemia de linfocitos T en simios (VLTS) por PCR.

Características del ensayo

La terapia adoptiva de linfocitos T (TAL) es un abordaje terapéutico que utiliza los propios linfocitos T del paciente, obtenidos por leucoféresis, modificados para expresar un receptor linfocitos T (RLT) específico del tumor, expandido *in vitro*, y vuelto a infundir en el participante, con el objetivo de generar una respuesta inmunitaria de linfocitos T antitumoral. El antígeno del carcinoma esofágico de células escamosas de Nueva York 1 (NY-ESO-1) es una proteína asociada al tumor que se encuentra en diversos tipos tumorales.

En el ensayo participarán el hospital HM CIOCC- hospital Universitario HM Sanchinarro, el hospital Fundación Jiménez Díaz, el hospital Universitario Quirónsalud, el hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el hospital Universitario Vall d'Hebrón.

El protocolo consiste en un protocolo central con múltiples subestudios independientes. Incluirá inicialmente dos subestudios para investigar:

(a) GSK3901961 (células T con TCR de NY-ESO-1 que coexpresan la cadena α del co-receptor CD8) (número de notificación B/ES/22/09) en participantes HLA-A*02+ (subestudio 1)

(b) GSK3845097 (células T con TCR de NY-ESO-1 que coexpresan el receptor α de TGF- β RII) (número de notificación B/ES/22/15) en participantes HLA-A*02+ (subestudio 2).

Se prevé un período de liberación de septiembre del 2022 a octubre del 2025.

Identificación de riesgos potenciales

-Presencia de partículas virales libres

El vector viral se añade a los linfocitos T activados para la transducción durante un periodo limitado en los estadios tempranos del proceso de fabricación y, posteriormente, se elimina a través de los pasos de lavado. Durante el posterior periodo de expansión de los linfocitos T, el medio de cultivo se sustituye de manera constante, lo que diluirá cualquier vector restante. Al final de la fase de expansión, las células se lavan antes de la crioconservación, de manera que se reduce la cantidad de partículas virales restantes. Además, tras la transducción, los linfocitos T se cultivan durante 12 días a 37°C durante la expansión. Es poco probable que las partículas del vector lentiviral que no hayan transducido células en este periodo de expansión sigan siendo competentes para la transducción, por lo que la presencia de partículas virales infecciosas en el producto final es poco probable.

La tasa de reducción durante el proceso celular se calculó utilizando la fórmula adaptada del documento “Buenas Prácticas para la evaluación de aspectos relacionados con OMG en ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente por vectores de retro/lentivirus”, Versión 1, obteniendo un valor >100 se puede considerar aceptable para reducir las células transducidas por el lentivirus de riesgo tipo 2 a tipo 1.

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

La ausencia de lentivirus competentes para replicación se confirma durante la fabricación del vector.



El vector se fabrica y purifica en conformidad con las Guía de 2020 de la FDA sobre las pruebas de los productos de terapia génica humana basados en vectores retrovirales para detectar retrovirus competentes para la replicación durante la fabricación del producto y el seguimiento de los pacientes, la guía de 2005 de la EMA sobre el desarrollo y fabricación de vectores de lentivirus (CHMP/BWP/2458/03), las guías de la Farmacopea Europea y de EEUU con respecto a los productos de las terapias génicas y celulares y las disposiciones del Código del Reglamento Federal (CFR) de los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Sin embargo, teóricamente es posible producir partículas de LCR mediante la recombinación entre el vector de transferencia y los elementos virales endógenos en los linfocitos T y, por lo tanto, el análisis biológico de LCR también se lleva a cabo en el fármaco GSK3845097 mediante ensayos para la detección del antígeno p24 y la transcriptasa inversa intensificada con el producto (TIIP).

Las especificaciones de liberación del vector lentiviral GSK4004397A y el fármaco GSK3845097 incluyen una prueba negativa para LCR.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

No se requieren medidas especiales en la preparación de la sala para la administración de los linfocitos T, ya que los pacientes recibirán el producto en un entorno controlado de un centro de trasplantes especializado. La limpieza de la sala, antes y después de la administración, seguirá los procedimientos estándar del hospital para hemoderivados. No requiere una desinfección o limpieza especial.

Todos los materiales que entren en contacto con el fármaco (por ejemplo, utensilios de plástico, agujas, guantes, gasas, algodón, etc.) se tratarán como residuos sanitarios infecciosos y se gestionarán de acuerdo con los procedimientos del hospital. La sala del centro en la que se administre el fármaco se tratará después de la administración con una solución de Virkon al 2% o con hipoclorito recién hecho (10.000 ppm).

El transporte interno del producto desde el lugar de almacenamiento al lugar de administración en los centros se realizará en un contenedor hermético o en doble bolsa.

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), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). 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 1 de julio de 2022