



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS T MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/17/10)

Título del ensayo

Estudio de extensión fase II de linfocitos T con CaspaCide (BPX-501) de un donante emparentado parcialmente compatible respecto al HLA tras selección negativa de linfocitos T TCR $\alpha\beta+$ en pacientes pediátricos afectados de trastornos hematológicos, de la empresa Bellicum Pharmaceutical Inc.

Características del ensayo

El ensayo clínico se iniciará en España, en la Unidad de Trasplante Hematopoyético, Hospital Niño Jesús a principios de 2017 y se prevé que se tratarán de cinco a diez pacientes durante el período del ensayo clínico.

Los pacientes recibirán, por vía intravenosa, una sola dosis de 1×10^6 células T BPX-501 por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 2 semanas después del trasplante de células madre, y permanecerán en el hospital hasta que el sistema inmunológico se haya recuperado.

Las muestras de sangre del paciente serán monitorizadas durante 2 años después de la administración y el seguimiento a largo plazo continuará durante 13 años adicionales.

Características del OMG

Linfocitos T derivados de donantes alogénicos son expandidos *ex vivo* y transducidos con un vector retroviral que contiene el gen que codifica para la caspasa 9 y CD19 truncado humanos.

Para la modificación de las células T se utiliza el virus de la leucemia murina de Moloney (MLV o MoMLV) pseudotipado con la proteína de la envoltura (env) del virus de la leucemia del Gibón (GalV). Los únicos elementos retrovirales funcionales presentes son los elementos de repetición terminal larga (LTR), la señal de empaquetamiento (Ψ) y los sitios de aceptor de empalme (SA) y de donante de empalme (SD). Los elementos LTR funcionan principalmente como secuencias promotoras, mientras que las secuencias Ψ , SA y SD permiten la formación de partículas virales. Además, el vector viral contienen el gen que codifica la caspasa 9 humana, inducible mediante unión de un ligando sintético, y una forma truncada de CD19 humano (Δ CD19).

Las partículas víricas portadoras del transgen se utilizarán para modificar los linfocitos T. Durante el proceso de fabricación las células modificadas se someten a distintos lavados que disminuyen las partículas víricas libres en el producto final. El producto final se ensaya para confirmar que no existe retrovirus competente para la replicación.

El transgen funciona como un gen suicida ya que la administración de una molécula dimerizadora sintética (rimiducid) induce la apoptosis (muerte celular).

El marcador Δ CD19 se utiliza para la etapa de selección mediante perlas magnéticas, que es altamente específico para las células transducidas. Las células T humanas normales (que son CD3 positivas) no expresan normalmente CD19 en su superficie, el fenotipo característico de las células CD3+CD19+ es único para la identificación del producto BPX-501 mediante citometría de flujo.



Identificación de riesgos potenciales

-Presencia de partículas virales libres

Tras la transducción de los linfocitos T se realizan distintos lavados en los que se eliminan partículas víricas libres del producto final

-Capacidad de transferencia génica debido a la formación de retrovirus competentes para la replicación

El provirus no puede replicarse al carecer de las secuencias necesarias, únicamente contienen una porción limitada de la secuencia viral lo que 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 formar competentes para la replicación.

-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.

-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.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Las células BPX-501 T congeladas se envían al hospital unos días antes de la administración al paciente. Dentro del hospital, el departamento de hematología es un ambiente controlado con acceso a través de tarjeta electrónica de seguridad. El producto se almacenará en nitrógeno líquido en un congelador de acceso controlado hasta el momento de la infusión y se descongelará para su dilución en solución salina y administración al paciente.

No se utilizan procedimientos especiales para la liberación aparte de los procedimientos estándar usados para la administración de productos sanguíneos ya existentes en el hospital.

El equipo de protección individual estándar (EPI) incluye bata, guantes, máscaras y gafas de seguridad



No es necesario un tratamiento especial después de la liberación, más allá del manejo estándar de materiales biológicos peligrosos ya existente en el centro para los materiales de desecho generados (bolsas, sets de infusión, etc.).

El área se limpia con agentes desinfectantes.

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 8 de junio de 2017