



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/26)

Título del ensayo

Primer estudio clínico en humanos de fase 1/2, abierto, de titulación acelerada y en dos partes de TK-8001 (células T CD8 + autólogas transducidas con TCR dirigidas por MAGE-A1) en pacientes con genotipo HLA-A*02:01 y tumores sólidos MAGE-A1 + en estadio avanzado/metastásico, que no tienen otra alternativa terapéutica aprobada o que se encuentran en estado incurable y han recibido un mínimo de dos líneas de terapia sistémica, del promotor T-knife GmbH.

Características del ensayo

El promotor estima un período de liberación del 17 de diciembre de 2021 al 21 de mayo de 2029.

El ensayo se realizará en Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitario HM Sanchinarro y Hospital Universitario Virgen del Rocío.

El producto en investigación se infundirá en un único tratamiento. La dosis máxima que podría recibir un paciente es de aproximadamente 3×10^9 a 9×10^9 células viables TCR MAGE-A1 positivas por dosis.

La presencia, la expansión, la persistencia y el inmunofenotipo de las células TK-8001 se monitorizarán en la sangre de los pacientes tratados mediante un análisis cuantitativo de PCR.

Los pacientes serán seguidos a intervalos regulares después de la infusión según las directrices de las autoridades sanitarias.

Características del organismo modificado genéticamente

El OMG son células T CD8+ humanas autólogas transducidas *ex vivo* con un vector γ -retroviral no replicativo para expresar un receptor de células T (TCR) dirigido contra el antígeno cancerígeno MAGE-A1.

El vector γ -retroviral está basado en el virus de la leucemia murina de Moloney (MMLV) pseudotipado con la envoltura del virus de la leucemia del mono gibón (GALV) para la modificación genética *ex vivo* de células humanas en división.

El vector contiene los genes de las cadenas TCR α y TCR β del MAGE-A1-específico, TCR 8001, que han sido optimizados para el uso de codones humanos y llevan una murinización mínima en las regiones constantes del TCR humano para mejorar la expresión.



Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación (RCR) en el producto terminado.

El sobrenadante del vector viral utilizado para la transducción retroviral se somete a pruebas de RCR. La presencia de RCR en los productos no se considera necesaria según la Guía de la EMA.

El análisis se realiza en células 293 con el método PG4 S+L y no se han detectado RCR.

-Ausencia de partículas infecciosas residuales del vector viral en las células transducidas

Teniendo en cuenta las distintas etapas del proceso de fabricación, el promotor estima la reducción de las partículas residuales del vector viral en base a lo establecido en el documento de buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente ([disponible en la web](#)).

El vector retroviral utilizado para la transducción de células T se cultiva con las células a 37°C durante varios días y se sabe que las temperaturas más altas tienen un impacto negativo en la estabilidad del vector y reducen significativamente la actividad/infectividad del vector viral en horas/días. No se asume que el vector viral activo esté presente en el cultivo de células T después de 48h post transducción. El último día de cosecha se realizan dos pasos de lavado automatizados. Cada uno de los dos pasos de lavado tiene una eliminación de más del 99% del sobrenadante original, lo que representa una reducción del arrastre residual de más del 10.000 veces.

De acuerdo con el resultado de la estimación teórica aplicando la fórmula recogida en el documento, el riesgo de presencia de partículas víricas libres es insignificante.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El promotor proporcionará a todos los centros de formación sobre el estudio, incluyendo la recepción, el almacenamiento y la manipulación del producto.

El transporte del TK-8001 se hará en contenedores sellados y etiquetados en estado congelado sobre hielo seco. El contenedor de almacenamiento debe almacenarse hasta su uso en una sala con acceso controlado.

TK-8001 permanecerá dentro del contenedor de transporte hasta justo antes de la descongelación. El transporte del OMG después de la descongelación se realizará utilizando un contenedor cerrado. El producto se empaqueta en doble envase. El envase exterior, una vez descongelado, sólo se retirará directamente en la cama del paciente, para evitar derrames accidentales.

Durante la preparación y la infusión del fármaco del estudio, el equipo de protección personal debe consistir en guantes, mascarilla quirúrgica, cubre zapatos y bata de laboratorio.

La zona de preparación y de administración al sujeto se descontaminará antes y después con un desinfectante a base de etanol/propanol.

Los residuos y materiales contaminados se consideran residuos médicos de riesgo biológico, y se esterilizarán en autoclave.

En caso de derrame accidental la superficie contaminada debe tratarse con desinfectantes adecuados (desinfectante a base de etanol/propanol).



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.

Sin embargo, se recuerda al promotor que, tal y como se recoge en el “Manual de seguridad en el laboratorio” de la OMS, la Guía Técnica para la evaluación y la prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos del Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo y el Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, los laboratorios en los que se manipulen (procesen, analicen, etc.) muestras clínicas de pacientes deben cumplir, como mínimo, con los requisitos del nivel de bioseguridad 2.

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 12 de noviembre de 2021