



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

(Notificación B/ES/24/11)

Título del ensayo

Estudio abierto en fase I/II para evaluar la seguridad, la cinética celular y la eficacia del AZD0754, una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigida contra STEAP2, en participantes adultos con cáncer de próstata metastásico: APOLLO, del promotor AstraZeneca AB.

Características del ensayo clínico

El ensayo se realizará en el Hospital Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) y en la Clínica Universidad de Navarra.

Después de la infusión de CAR-T, se evaluará a los sujetos a distintos tiempos. La duración del estudio será de un máximo de 12 meses después de que el último participante haya recibido la dosis de AZD0754. Los sujetos serán incluidos en un protocolo de seguimiento a largo plazo independiente para el seguimiento continuado de la seguridad y la supervivencia durante un máximo de 15 años desde el tratamiento con AZD0754.

Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, AZD0754, es un producto de linfocitos T autólogos expandidos, transducidos con un vector lentiviral (VLV) autoinactivante que codifica un componente reductor del blindaje de dnTGFβRII, diseñado para ayudar a superar la inmunodepresión en el microentorno del tumor (TME) de próstata, y un receptor de antígeno quimérico (CAR) (40A3Bz) que reconoce la proteína STEAP2, una diana que suele estar expresada en la superficie de las células del cáncer de próstata. El reconocimiento de la diana desencadena las funciones efectoras de los linfocitos T CAR, lo que provoca la destrucción de las células STEAP2+.

El vector lentiviral utilizado en la fabricación es autoinactivante (SIN) de tercera generación y se produce mediante la cotransfección transitoria de células HEK 293T con cuatro plásmidos, uno portador de la casete de expresión de interés y el resto portadores de las secuencias necesarias para la obtención de las partículas víricas (pseudotipadas al llevar la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular).

Evaluación del riesgo

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

El sistema de producción diseñado para minimizar la presencia de secuencias necesarias para la formación de LCR.

Se realizan pruebas de lentivirus competentes para la replicación (LCR) en cada lote de AZD0754 utilizando PCR cuantitativa (PCRc) cualificada para el virus de la estomatitis vesicular G (VEV-G).

El AZD0754 se analizará para el LCR como parte de los criterios de liberación del producto antes de la infusión con el criterio de aceptación "no detectado".



-Presencia de partículas residuales de vectores virales infecciosos en el producto terminado

Como parte del proceso de evaluación de riesgos de impurezas, se han evaluado las posibles impurezas relacionadas con el proceso que no se analizan de forma rutinaria, y se ha revelado que las partículas infecciosas residuales del VLV se han reducido a concentraciones insignificantes.

Para medir las partículas residuales del vector lentiviral en muestras del principio activo después del lavado, se analizó mediante ELISA la presencia de p24 obteniéndose resultados sustancialmente por debajo de los niveles que se han observado que son seguros en estudios anteriores, administración de entre 1×10^9 y 1×10^{11} TU/kg a macacos no produjo acontecimientos adversos.

Se ha descrito que la glicoproteína del VLV pseudotipado del virus de la estomatitis vesicular, como la utilizada en la fabricación de AZD0754, pierde rápidamente su infectividad a 37 °C, lo que reduce aún más el nivel de VLV infeccioso presente en el producto farmacológico y el posible riesgo para los pacientes. Los resultados de las pruebas para LCR demuestran que el fármaco no presenta lentivirus replicativos. Por tanto, el riesgo de seguridad del lentivirus residual es mínimo y no se analizará la liberación de material del lentivirus residual.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El profesional sanitario y demás personal que intervenga en el transporte, la manipulación o la administración del producto recibirán formación sobre las directrices de seguridad de los centros que participarán en el ensayo para la manipulación del producto en investigación (PEI) y las pautas de seguridad descritas en el Manual de manipulación del PEI.

El PEI se envía en una caja de envío con nitrógeno líquido (LN2) validada para mantener la temperatura.

Tras la entrega, el PEI se transferirá inmediatamente al congelador de fase de vapor de acceso controlado designado por el centro clínico para su almacenamiento.

El personal designado o el representante capacitado usarán un equipo de protección adecuado según los procedimientos normalizados de trabajo de los centros que participarán en el ensayo para sacar los casetes que contienen el PEI del congelador de fase de vapor de acceso controlado del centro clínico.

Los casetes del PEI se trasladarán del congelador de fase de vapor de acceso controlado del centro clínico al lugar de preparación de la dosis conforme a los procedimientos normalizados de trabajo internos del centro.

Todo el personal deberá usar ropa de protección individual, incluyendo guantes y gafas, cuando se sigan procedimientos de seguridad. En caso de derrame del PEI, debe inactivarse *in situ* mediante procedimientos de limpieza biológica estándar.

Los materiales contaminados con el PEI se consideran residuos peligrosos. Los procedimientos normalizados de trabajo para la eliminación en el centro médico serán coherentes con las pautas que se dan en el Manual de bioseguridad de laboratorio de la OMS, 3.^a ed. (2004), para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para materiales biopeligrosos y su manipulación según exijan la normativa antes de la esterilización en autoclave o la incineración, tanto dentro como fuera del centro, de acuerdo con los procedimientos de los centros para la manipulación de materiales biopeligrosos.



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 15 de julio de 2024