



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/35)

Título del ensayo

Inmunoterapia con linfocitos T diferenciados, adultos, autólogos, de sangre periférica, seleccionados mediante expresión de CD62L, expandidos y transducidos (modificados genéticamente) mediante un vector lentiviral para que expresen un receptor quimérico con especificidad anti-CD19 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3 ζ en pacientes con linfoma no-Hodgkin B, del promotor Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Características del ensayo clínico

El OMG se administrará a pacientes inmunodeprimidos vía infusión intravenosa.

El ensayo se realizará en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, T-CAR19 (HSP-CAR19M), son linfocitos T autólogos modificados *ex vivo* mediante un vector lentiviral para expresar receptor quimérico antígeno-específico (CAR) con especificidad anti-CD19 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3 ζ .

Para la obtención del vector lentiviral se transfectan células empaquetadoras con los plásmidos que codifican los genes virales de la envoltura (VSVg), el gen rev y gag/pol y el plásmido que contienen la secuencia del vector CAR.

Evaluación del riesgo

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

Se analizará la ausencia de virus competentes en replicación mediante amplificación de la secuencia VSVg mediante PCR y detección de la capacidad infectiva. En ambos casos se ha establecido el límite de detección de la técnica. En ninguno de los lotes analizados se ha detectado la presencia de virus competentes en replicación.

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

Para demostrar que las partículas residuales infecciosas se encuentran a concentraciones insignificantes en el producto terminado, se ha calculado la tasa de reducción utilizando la fórmula recogida en el [Documento de Buenas Prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínico con células humanas modificadas genéticamente](#).

Teniendo en cuenta los diferentes lavados que se realizan durante el cultivo del OMG, la reducción de la cantidad de lentivirus por lavado y el título viral utilizado, la tasa de reducción obtenida indica que la presencia de partículas infecciosas residuales en el producto terminado se considera insignificante.



Adicionalmente, se ha demostrado la ausencia de partículas lentivirales infecciosas residuales en el producto terminado a partir de la incubación *in vitro* del sobrenadante celular del OMG en células permisivas. Este estudio evaluó de forma directa la presencia de partículas virales infectivas, detectando por citometría de flujo la expresión del CAR en estas células en caso de infección.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

La administración del medicamento se realiza a través de un acceso venoso.

Se utilizarán equipos de protección durante la administración: protección dérmica (guantes de protección) y bata. Se recomienda el uso de protección respiratoria de uso dual (máscara FFP2) y protección ocular, preferentemente de un solo uso.

En caso de vertido, las células son susceptibles a la inactivación con desinfectantes como el hipoclorito sódico. Las superficies que puedan haber estado en contacto con el OMG han de descontaminarse con desinfectantes. El riesgo de diseminación después de una propagación inesperada se considera muy bajo, ya que el OMG no es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano.

La sala del hospital donde se realizan las infusiones cumple con las condiciones necesarias para tratar a pacientes inmunodeprimidos, y se siguen las normas establecidas por el hospital respecto a la descontaminación/limpieza en el protocolo de limpieza hospitalaria. La limpieza se realiza dos veces al día como mínimo, en húmedo, con un desinfectante con base peróxido de hidrógeno en las superficies verticales (hasta altura de brazo), horizontales, baño y suelos. Al menos una vez por semana se realiza la limpieza de paredes enteras. En la habitación se ha de disponer previamente de contenedor para material cortopunzante y contenedor para residuos de riesgo biológico para material fungible y los equipos de protección, que ha de permanecer con la tapa cerrada. El material ha de ser preferiblemente de un solo uso. En caso de ser recuperable, se ha de limpiar, desinfectar y/o esterilizar una vez usado. El personal de limpieza ha de usar doble guante, mascarilla y disponer de gafas de seguridad.

El material utilizado debe ser desechado de acuerdo con los procedimientos para la gestión de residuos de riesgo biológico.

El medicamento estará envasado en una bolsa preparada para su uso y requiere de una mínima manipulación por parte del profesional.

Llegará al lugar de administración en el interior de un contenedor cerrado a prueba de vertidos para el transporte de muestras biológicas, que garantiza la integridad durante el transporte a la unidad asistencial.

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 14 de marzo de 2024