



## **EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE LINFOCITOS T MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/32)**

### **Título del ensayo**

Ensayo clínico fase II, multicéntrico, abierto, prospectivo y no aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia de ARI0002h, un CAR-T dirigido a BCMA, para el tratamiento inicial de pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria, del promotor Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

### **Organismo modificado genéticamente**

El OMG (células ARI0002h) consiste en linfocitos T autólogos de pacientes transducidos con un vector lentiviral para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR) sintético frente al antígeno BCMA que ha sido humanizado. El receptor CAR es un receptor de segunda generación al que se une una secuencia extracelular que consiste en el fragmento variable de cadena única (scFv), junto con la secuencia CD8a que actúa como bisagra y la proteína transmembrana para anclar el receptor, el dominio 4-1BB de coestímulo y la cadena CD3ζ de señalización.

El vector se produce mediante cotransfección de 4 plásmidos en células HEK293T: plásmido de transferencia, plásmidos empaquetadores y el plásmido de la envoltura, para dar lugar a un vector viral pseudotipado con la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV).

### **Características del ensayo**

El producto en investigación se administrará mediante infusión intravenosa a una dosis de  $0.3-6 \times 10^6$  células/kg.

El ensayo se realizará en el Hospital Clínic de Barcelona, la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Universitario de Salamanca, el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, el Hospital 12 de Octubre y el Hospital Marqués de Valdecilla.

### **Evaluación del riesgo**

#### **-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado (RCL)**

Los lentivirus utilizados son infectivos, pero no replicativos, ya que se usan lentivirus autoinactivantes. Este sistema se basa en la delección de una parte de la secuencia del elemento U3 de la LTR 3'. En el momento de la retrotranscripción, esta delección se transfiere al LTR 5'. Esto implica que una vez han infectado no son capaces de producir más OMG.

Además, para incrementar el nivel de seguridad, la información para generar partículas lentivirales ha sido fragmentada en diferentes vectores.

Por otro lado, la línea celular de producción utilizada (células HEK293T) no contiene HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, SIV u otros lentivirus relevantes que puedan conducir a la complementación y/o recombinación del vector lentiviral.

Para demostrar la ausencia de virus competentes para la replicación durante la producción viral y en el OMG, en cada producto obtenido (único para cada paciente y autólogo), y previo a la liberación del



mismo, se confirma mediante una PCR cuantitativa la ausencia de RCL utilizando primers específicos para el gen VSV-G. No se han detectado RCL en los lotes analizados.

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

Para demostrar que las partículas retrovirales/lentivirales residuales infecciosas se han reducido a concentraciones insignificantes se calcula la "tasa de reducción" teórica que permite pasar de un nivel de bioseguridad BSL-2 a BSL-1 de acuerdo con las recomendaciones del [documento de buenas prácticas](#).

#### **Medidas de control**

El traslado interno desde el lugar de su almacenamiento hasta el lugar de la infusión se realizará conforme a procedimientos específicos del centro teniendo en cuenta que el transporte debe realizarse en contenedores cerrados y resistentes para evitar derrames accidentales.

El personal sanitario implicado en el manejo y la administración del producto llevará pijama de un solo uso, guantes y calzado de sala.

Todo el equipo y las superficies de trabajo deben ser limpiadas con lejía.

El material biológico y todo el material en contacto con dicho material se considera "Residuos sanitarios específicos o de riesgo". Los residuos se depositarán en contenedores homologados de un solo uso y cierre hermético.

Tras la administración al paciente, la bolsa de administración se deposita en una bolsa que posteriormente es sellada. El recipiente de transporte se limpia con alcohol isopropílico (IPA) al 70%.

En caso de que quedaran bolsas que no se hubieran administrado a pacientes en los centros fabricantes, estas se conservan en nitrógeno líquido durante 10 años y pasado este tiempo serán destruidas como residuos biológicos.

En caso de que, en los centros participantes quedaran bolsas que no se hubieran administrado a pacientes, éstas se eliminarán como residuos con riesgo biológico previa autorización expresa del promotor.

**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 18 de diciembre de 2024