



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/25)

Título del ensayo

Estudio piloto, de primera administración en humanos, abierto, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia de las células ARI0003 (anti-CD19/CD269) en pacientes con linfoma B agresivo recaído/refractario, del promotor Fundació de Recerca Clínic Barcelona - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

Características del ensayo

Se prevé la administración por vía intravenosa a 30 pacientes, que recibirán de $0.5-5 \times 10^6$ OMG/kg.

Tras la administración del OMG se tomarán muestras de sangre para la determinación de células ARI0003.

El ensayo se realizará en el Hospital Clínic de Barcelona, el Hospital Universitario de Santiago de Compostela, el Hospital Ramón y Cajal, el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, el Hospital Universitario de Salamanca, el Hospital Son Espases de Mallorca y el Hospital Central de Asturias.

Organismo Genéticamente Modificado

El OMG, ARI0003, consiste en linfocitos T autólogos de pacientes, transducidos con los vectores lentivirales ARI-0001 y ARI0002h, para expresar receptor quimérico sintético frente a antígenos CD19 y BCMA.

Los vectores se basan en el lentivirus VIH-1, mejorados, autoinactivantes y pseudotipados con la envuelta del VSV-G (virus de la estomatitis vesicular G).

Estos vectores se producen mediante cotransfección de 4 plásmidos (plásmido de transferencia, empaquetadores y el de la envoltura) en células 293T. Los transgenes que codifican los receptores quiméricos contienen las secuencias que reconocerán específicamente a CD19 y BCMA en las células tumorales, un dominio co-estimulador (4-1BB) que hará que los linfocitos proliferen tras reconocer a su antígeno y un dominio de señalización CD3z.

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 lo que implica que una vez han infectado no son capaces de producir más OMG.

Para demostrar la ausencia de virus competentes para la replicación se realiza una prueba de detección de RCL en cada lote de lentivirus producido.



La presencia de partículas lentivirales en el producto terminado se ha comprobado en 3 lotes de ARI0003 mediante PCR cuantitativa específica para el gen VSV-G obteniéndose resultados que cumplían el criterio de aceptación.

-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" que permite pasar de un nivel de bioseguridad BSL-2 a BSL-1 teniendo en cuenta lo recogido 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](#)" confirmándose que la presencia de partículas lentivirales es insignificante.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

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. Ambos tipos de trabajadores implicados en el manejo y la administración del OMG solamente podrían entrar en contacto con el OMG en el caso accidental que el kit o la bolsa contenedora del OMG se rompiera y contactara con una parte del usuario no protegida, algo muy poco probable. Se darán instrucciones sobre cómo actuar en caso de contacto accidental.

El material biológico y todo el material en contacto con dicho material son "Residuos sanitarios específicos o de riesgo" (categoría III).

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 31 de enero de 2024