



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (NOTIFICACIÓN B/ES/25/35)

Título del ensayo

Ensayo de Fase I, Intervencional, Abierto, No Aleatorizado, de Escalada de Dosis para Evaluar la Seguridad, Tolerabilidad, Farmacocinética, Farmacodinámica, Inmunogenicidad y Actividad Antitumoral Preliminar de Células T Autólogas p95HER2.CARTECH2Me en Pacientes con Cánceres Avanzados Seleccionados, del promotor Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Vall D'Hebron (VHIO).

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por infusión intravenosa.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Características del organismo modificado genéticamente

El OMG, p95HER2.CAR-TECH2Me T, consiste en células T CD3+ humanas transducidas con un vector gamma-retroviral (derivado del Virus de la Leucemia Murina de Moloney, MoMLV) deficiente en la replicación para expresar un CAR transmembrana y un anticuerpo específico secretado (anti-HER2 Me y anti-CD3).

El OMG se fabrica en el Banco de Sangre y Tejidos (BST) bajo normas de correcta fabricación (actividad A/ES/24/32).

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

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

La producción del vector se realiza en una línea estable de empaquetamiento que contiene todos los elementos necesarios para la formación de partículas retrovirales, excepto el gen de interés, de modo que se utiliza un único plásmido de transferencia.

La ausencia de formación de virus competentes para replicación (RCR) se demuestra en la fase de producción viral, sometiendo cada lote de vector retroviral utilizado a un ensayo validado en células para la detección de la formación de focos. Para el ensayo se estableció el límite de detección y el criterio de aceptación.

Como medida complementaria para reforzar la demostración de ausencia de RCR, se realizó un ensayo de qPCR específico para la detección de secuencias del gen que codifica la envoltura en los lotes de validación del producto terminado. Dado que la presencia de un gen de envoltura funcional es un requisito indispensable para la generación de retrovirus competentes para la replicación, la ausencia en las células CAR-T constituye una evidencia adicional que refuerza la conclusión de que



no se han generado RCR durante la producción. Para el ensayo se estableció el límite de detección y el criterio de aceptación.

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

Tras la transducción con el vector γ -retroviral, las células T se expanden varios días con recambios de medio y lavados, sin añadir vector adicional. Las partículas retrovirales libres derivadas de MoMLV pierden infectividad rápidamente a 37°C y no pueden amplificarse en las células T (carecen de elementos de empaquetamiento). En consecuencia, tanto por el diseño como por las condiciones del proceso de producción, la persistencia de partículas funcionales en el producto final es altamente improbable. Aun así, se ha cuantificado la presencia de restos derivados del vector.

-Detección del antígeno de la cápside p30 mediante ELISA. El antígeno retroviral p30 es un marcador estándar para detectar partículas retrovirales residuales del vector. Su presencia indica restos derivados del vector, pero no implica infectividad por sí misma. Para el ensayo se establecieron el límite de detección, el límite de cuantificación y el criterio de aceptación.

El ensayo ELISA empleado no discrimina entre partículas completas y material degradado, por lo que una señal cuantificable de p30 no implica la presencia de partículas retrovirales infectivas.

Con la ausencia de RCR en el vector y la ausencia de secuencias del gen que codifica la envoltura en el producto terminado se descarta la presencia de partículas competentes para la replicación. Por tanto, las partículas derivadas del vector presentes en el medicamento en investigación se consideran reducidas a cantidades insignificantes desde el punto de vista del riesgo ambiental.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

La administración del medicamento en investigación se realizará en sistemas cerrados CSTDs (Closed System Transfer Device).

El transporte interno se realizará en un doble embalaje. El primer embalaje es un recipiente a prueba de fugas el cual está incluido en un segundo embalaje, que, en las condiciones normales de transporte, es irrompible. El embalaje exterior lleva la etiqueta de peligro biológico.

El personal sanitario utilizará guantes de látex/nitrilo, zapatos cerrados, bata desechable impermeable, máscara filtrante FFP3 y gafas de seguridad.

La limpieza de superficies y material reutilizable se realizará con desinfectante virucida (p. ej., hipoclorito sódico según protocolo del hospital) y/o EtOH 70%. La higiene de manos es obligatoria.

Los residuos generados durante la preparación y administración de CAR-T serán eliminados en los contenedores para residuos biológicos del grupo 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 30 de enero de 2026