



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/37)

Título del ensayo

Estudio Fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico, para comparar AZ0120, Terapia Autóloga de Células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) de doble diana dirigida contra BCMA y CD19, frente a tratamiento estándar, en sujetos con Mieloma Múltiple en recaída o refractario (DURGA-4), del promotor AstraZeneca.

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por vía intravenosa.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, el Hospital la Fe de Valencia, el Hospital Clínic de Barcelona, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, AZD0120, es un producto de linfocitos T autólogos que ha sido transducido con un vector lentiviral (LVV) que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) de doble diana, anti-CD19 y anti-BCMA.

Evaluación del riesgo

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

Se demuestra la ausencia de formación de lentivirus competentes para la replicación (RCL) a nivel del sistema de producción del vector vírico.

La ausencia de RCL se analiza mediante un método basado en cultivo en dos etapas del proceso, concretamente en las células al final de la producción y en la sustancia farmacológica LVV purificada. El ensayo consiste en la amplificación en cultivos de células T humanas seguida de detección mediante el ensayo cuantitativo fluorescente product enhanced reverse transcriptase (QFPERT). Los cultivos se monitorizaron microscópicamente para detectar efectos citopáticos (CPE), y los sobrenadantes se recolectaron si se observaba CPE. Estas muestras se analizaron mediante el ensayo QFPERT para detectar actividad de la reverse transcriptase (RT). La validación del ensayo se realizó evaluando especificidad, consistencia y límite de detección y se estableció el criterio de aceptación.

-Cantidades insignificantes de partículas infecciosas residuales del vector viral en el producto terminado

Para analizar la presencia de partículas infecciosas residuales de vectores víricos en lotes representativos del medicamento terminado se ha utilizado un ensayo de infectividad funcional, específicamente un método de citometría de flujo después del cocultivo con una línea celular propicia que detecta selectivamente partículas infecciosas viables. Los resultados demostraron niveles constantemente por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo, lo que muestra que las partículas infecciosas residuales de LVV se han reducido a concentraciones insignificantes.



Además, se ha llevado a cabo un método ELISA para detectar p24 total, pero que no distingue entre partículas infecciosas viables, partículas no viables o proteína libre, como parte de la caracterización y evaluación de riesgos de posibles impurezas relacionadas con el proceso.

Los datos respaldan la eliminación eficaz de las partículas de LVV durante el procesamiento posterior.

Medidas de control del riesgo

El medicamento en investigación se envía al centro clínico en un recipiente de transporte en nitrógeno líquido (LN2), dentro de una casete, validado para mantener la temperatura a ≤ -120 °C.

La casete se transferirá desde el lugar de almacenamiento en LN2 en fase de vapor con acceso controlado hasta el lugar de preparación de la dosis siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo internos del centro.

El manual del medicamento en investigación recomienda que la preparación del producto se realice en un lugar lo más cercano posible a la habitación del paciente de ensayo o junto a su cama para eliminar cualquier demora en la administración después de la preparación.

Si la descongelación se realiza en un laboratorio en el centro, el medicamento en investigación descongelado será empaquetado adecuadamente y transportado en un contenedor de transporte adecuado, desinfectable, correctamente etiquetado, a prueba de fugas e irrompible, con el fin de garantizar la integridad del envase del producto y que las condiciones de transporte se mantengan y controlen.

Para todos los pasos que involucran la manipulación del medicamento en investigación, el personal del estudio usará el equipo de protección individual que consistirá en bata de laboratorio o una bata impermeable y gafas de seguridad.

Cualquier manipulación del medicamento terminado deberá realizarse bajo el nivel de contención biológica adecuado Nivel de Bioseguridad 2 (BSL2), conforme a los procedimientos del centro.

El lugar de administración del OMG será limpiado conforme a los procedimientos rutinarios del hospital, adecuados para materiales potencialmente biopeligrosos y productos sanguíneos. Esto incluye el uso de equipo de protección personal, la aplicación de desinfectantes aprobados por el hospital durante el tiempo de contacto adecuado, y la eliminación de residuos como material biopeligroso.

El medicamento en investigación descongelado, pero no utilizado o caducado, se destruirá y documentará de acuerdo con los procedimientos del centro para el tratamiento de residuos médicos que puedan contener patógenos transmitidos por la sangre.

Los residuos desechables que hayan estado en contacto con AZD0120 se considerarán residuos biopeligrosos y se depositarán en contenedores específicos para este tipo de desechos.

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 28 de febrero de 2026