



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS HUMANAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/26/03)

Título del ensayo

Estudio de fase I/II abierto de DJI136, una terapia con linfocitos CAR-T dirigidos a DLL3, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula pequeña en estadio extendido, del promotor Novartis Pharma AG

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por vía intravenosa.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario 12 de Octubre, la Fundación Investigación Clínico de Valencia-Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, DJI136, consiste en linfocitos T humanos autólogos genéticamente modificados *ex vivo* con un vector lentiviral (VLV) que codifica tanto un receptor CAR contra DLL3 como un blindaje dnTGFβRII.

El vector derivado del genoma del lentivirus, es un VLV autoinactivante, recombinante y sin capacidad de replicación, de tercera generación, bicistrónico que codifica un receptor CAR contra DLL3 y un blindaje dnTGFβRII, ambos expresados bajo el mismo promotor humano y separados por un péptido que media en el fenómeno de omisión ribosomal.

Evaluación del riesgo

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

La presencia de LCR se analiza en dos etapas diferentes del proceso de fabricación: las células del final de producción y el producto de vectores final.

Para determinar si la actividad de la retrotranscriptasa (RT), necesaria para la replicación del lentivirus, está presente en la muestra de prueba, se utiliza un período prolongado de amplificación viral en células detectoras inoculadas durante cinco pases, seguido de la evaluación de la actividad de la RT en el sobrenadante mediante el ensayo cuantitativo de transcriptasa inversa potenciada por el producto (Q-PERT). Además, los cultivos se examinan microscópicamente en cada paso de subcultivo para detectar signos de efectos citopáticos (ECP) virales y de muerte celular. Se ha establecido el límite de detección y el criterio de aceptación.

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

El producto farmacológico DJI136 se considera exento de vectores lentivirales infecciosos.



El proceso de fabricación de DJI136 incluye lavados de cultivo y tras la recolección celular una vez finalizada la transducción. Estos lavados se realizan sobre el cultivo celular transducido para eliminar el vector no integrado, las partículas virales residuales y otras impurezas relacionadas con el proceso. Tras estas operaciones de lavado del cultivo celular, se reemplaza de forma acumulativa más del 99 % del medio de cultivo posterior a la transducción.

La eficiencia de los ciclos de lavado se ha determinado en lotes en desarrollo del producto farmacológico DJI136 calculando el factor de reducción del antígeno p24, una proteína de la cápside del vector lentiviral (VLV). La concentración de p24 se midió en el producto terminado mediante un ensayo de inmunoenzimología de adsorción (ELISA), y se calculó el factor teórico de reducción.

Los resultados ofrecieron indicios preliminares de la capacidad de eliminación de las impurezas relacionadas con el proceso.

Para verificar la ausencia de partículas infecciosas residuales del vector viral en el producto farmacológico y únicamente para caracterizar el producto, se realizó un ensayo cuantitativo automático de retrotranscriptasa potenciada por el producto (Q-PERT) en lotes técnicos del producto farmacológico. En los lotes del producto farmacológico probados, la actividad de la RT estuvo por debajo del límite de cuantificación, lo que indica que no existe presencia retroviral detectable.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Para la preparación del producto en investigación se utilizarán equipos de protección personal (guantes estériles, gafas/visor de protección, mascarilla, calzado cerrado y bata). La extracción desde el recipiente de envío se realizará preferiblemente en cabina de bioseguridad de clase II.

Las superficies de trabajo se descontaminarán con un desinfectante químico de acuerdo con los procedimientos del centro para vertidos de sangre humana y materiales potencialmente infecciosos.

El personal que manipule las bolsas que contienen DJI136 seguirá los procedimientos de vestimenta adecuados (guantes estériles, gafas/visor de protección, mascarilla facial, calzado cerrado y bata de un solo uso) para la manipulación de material infeccioso en una cabina de bioseguridad de clase II de acuerdo con los requisitos y procedimientos del centro.

Los recipientes de DJI136 o cualquier otro material que entre en contacto con el DJI136 se transportan dentro de las instalaciones en recipientes cerrados a prueba de fugas y de roturas.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se eliminará como residuo de riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos del centro.

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 20 de abril de 2026