



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/22/26)

Título del ensayo

Estudio de fase I/II, abierto y multicéntrico en el que se evalúan la seguridad, la eficacia y la cinética celular de YTB323 en participantes con trastornos autoinmunes refractarios graves, del promotor Novartis Farmacéutica S.A.

Características del ensayo

Este ensayo clínico se llevará a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en el Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

Los pacientes, diagnosticados de lupus sistémico eritematoso, recibirán una dosis única, administrada por vía intravenosa. Un máximo de dos semanas antes del tratamiento con YTB323 se administrará una terapia de linfodepleción. El estudio tendrá una duración de un máximo de 27 meses, tras los cuales se iniciará un seguimiento a largo plazo hasta transcurridos 15 años de la administración de YTB323.

Características del organismo modificado genéticamente

YTB323 consistente en células CAR-T autólogas dirigidas frente al antígeno CD19 de los linfocitos B. YTB323 utiliza el mismo vector lentiviral que el tisagenlecleucel (Kymriah, CTL019), pero fabricado mediante un procedimiento, conocido como T-Charge™ que reduce el tiempo de obtención en comparación con los procedimientos de elaboración tradicionales.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

El OMG es el mismo que el presente en el medicamento Kymriah, autorizado para la comercialización por la EMA el 22/08/2018, y el utilizado en el ensayo clínico B/ES/19/09, autorizado el 27/01/2020. En el caso de YTB323 utilizado en el ensayo B/ES/19/09 y en este ensayo para el que se solicita autorización, se ha modificado el proceso de fabricación. Presentan, por tanto, la evaluación del riesgo de presencia de partículas víricas libres en el producto final.

-Presencia de partículas virales libres.

El vector lentiviral que se utiliza para transducir los linfocitos T del paciente puede estar presente en el producto final YTB323. A diferencia del producto final Kymriah, en el que no hay presencia del vector lentiviral libre, en YTB323 se han detectado partículas virales libres en poca cantidad, pero se ha demostrado que se trata de partículas vacías, no infecciosas. Ello se debe a la diferencia en la duración del proceso de fabricación, a la cantidad de vector añadido al cultivo y a las diferencias en las fases de lavado.

Los resultados obtenidos al evaluar los niveles residuales de vector lentiviral al terminar el proceso de fabricación indican que en el producto final pueden detectarse partículas físicas. Sin embargo, el estudio de infectividad practicado tras filtración para eliminar restos celulares arrojó resultados negativos. Por otro lado, los experimentos de inactivación del suero mostraron que el potencial de transducción *in vivo* de partículas víricas diseminadas fuera del objetivo se reducía sustancialmente en presencia de suero humano, lo que coincide con publicaciones que indican la inactivación de vectores γ -retrovirales y lentivirales por el suero humano.



En consecuencia, el riesgo de partículas virales infecciosas residuales en el producto final YTB323 se considera despreciable.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El promotor se compromete a aplicar las medidas de bioseguridad que se aplican en el ensayo clínico B/ES/19/09 y que se recogen en el expediente de este ensayo.

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 11 de enero de 2023