



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/32)

Título del ensayo

Estudio de Fase I / II de AloCelyvir en pacientes con Melanoma Uveal Metastásico, del promotor Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente (OMG) que en los ensayos B/ES/09/64, B/ES/11/27, B/ES/12/17 y B/ES/20/09, autorizados con fecha 6 noviembre 2010, 6 de julio de 2011, 18 de junio de 2012 y 27 de noviembre de 2021, respectivamente.

En el ensayo B/ES/09/64 se utilizó ICOVIR-5 (adenovirus oncolítico derivado de Ad5) en melanoma maligno localmente avanzado o metastásico. En el ensayo B/ES/11/27 se utilizó ICOVIR-5 en pacientes también con melanoma. En el ensayo B/ES/12/17 se usó el medicamento CELYVIR (células mesenquimales infectadas con ICOVIR-5) en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios o recidivantes. En el ensayo B/ES/20/09 se usó AloCelyvir (células mesenquimales alogénicas infectadas con ICOVIR-5), en niños y adolescentes con tumores sólidos extra-craneales en recaída o refractarios. En el ensayo B/ES/21/19 se utiliza AloCelyvir en niños, adolescentes y adultos jóvenes con glioma difuso de la protuberancia (DIPG) (tumor del tronco cerebral).

La diferencia entre Celyvir y AloCelyvir es que las células mesenquimales provienen del propio paciente en el caso de Celyvir, mientras que provienen de un donante sano en el caso de AloCelyvir.

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación de febrero 2022 a marzo 2023.

En el ensayo participará el Hospital Durán i Reynals.

La dosis elegida para este ensayo es de $0,5 \times 10^6$ células por kilo de peso del paciente, cada célula contendrá 2×10^4 partículas virales. Por tanto, un paciente de 60 kilos podrá recibir, por vía intravenosa, 6×10^{11} partículas virales por dosis. El número previsto es de 8 dosis. Estas cantidades son menores que las que se han usado hasta la fecha.

Organismo Genéticamente Modificado

Alo-Celyvir son células mesenquimales alogénicas infectada con ICOVIR-5. ICOVIR-5 (HAd5-DM-E2F-K-Δ24-RGD) es un adenovirus oncolítico derivado de Ad5.

El genoma de ICOVIR5 contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales en las que la ruta de retinoblastoma/E2F se encuentra desregulada. ICOVIR5 incluye las siguientes modificaciones:

- La sustitución de parte de promotor endógeno de E1A por el promotor E2F-1 para controlar la expresión de la proteína viral E1A.
- La presencia de una delección de 8 aminoácidos en el dominio de unión de E1A con pRb (delección Δ24).



- La inserción de una secuencia “aislante” (DM) precediendo el promotor para conseguir una mayor fidelidad del promotor de E2F1 en el genoma viral.
- La inserción de una secuencia kozak en el codón de inicio de E1A (K) que facilita el reconocimiento del ARN mensajero del gen que lo incluye por parte del ribosoma eucariótico, optimizando la traducción de la proteína codificada.
- La inserción del tripéptido RGD en la fibra viral, es una secuencia que se une con altísima afinidad a diferentes tipos de integrinas presentes en la superficie de las células de mamíferos, incluidas las humanas.

Para generar el virus de replicación condicional ICOVIR-5, se transfectaron células HEK293 con un plásmido portador de todas las modificaciones.

El conjunto de alteraciones incluidas en el genoma de ICOVIR-5 consiguen que la replicación del virus quede restringida a células tumorales. Además, consiguen también restringir la expresión de las proteínas virales a las células constituyentes del tumor, con lo cual el virus puede ser administrado sistémicamente sin que dé lugar a toxicidad hepática.

Identificación de riesgos potenciales

Los informes de evaluación del riesgo de los ensayos clínicos B/ES/09/64, B/ES/11/27, B/ES/12/17 y B/ES/20/09 están disponibles en la página web del Ministerio para la Transición Ecológica y Reto Demográfico.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Desde allí, el medicamento será enviado al hospital Durán i Reynals a través de una compañía homologada, con monitorización continua de temperatura.

Toda información relacionada con la administración y eliminación de muestras biológicas, así como de las precauciones a seguir por parte de los pacientes y familiares, se recoge en un Manual de Bioseguridad y en el Manual de Bioseguridad de Idibell:

AloCelyvir se administra por vía intravenosa con un equipo del tipo BD VH-92, sin filtro adicional y por caída libre (no se utilizan bombas).

En las áreas donde el producto es manipulado, almacenado y transportado, debe haber siempre un desinfectante disponible (lejía, jabón o similar).

El traslado de AloCelyvir hasta el punto de administración se realizará en un envase hermético cerrado. Además, el personal seguirá los procedimientos habituales del hospital recomendados para la manipulación de vacunas con virus vivos.

La administración de AloCelyvir será responsabilidad del personal médico, y se hará en una habitación individualizada del hospital. El paciente debe estar solo en el momento de la administración. El personal involucrado deberá ponerse bata desechable, guantes, gafas de seguridad, mascarilla protectora tipo FFP3 y polainas.

Antes de empezar el tratamiento con AloCelyvir, se colocará en la puerta de la sala un letrero visible advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos. Dentro de la habitación, se colocará el contenedor de residuos de tipo III (que son los considerados residuos biosanitarios especiales). En la medida de lo posible se intentará usar material desechable (sábanas o ropas) para estar en contacto con el paciente.



El lugar donde se administre el OMG se descontaminará, antes y después de la manipulación, con una solución basada en un desinfectante convencional (lejía, jabón o similar), quedando todo el equipo y las superficies de trabajo limpias y desinfectadas. Para evitar la diseminación de OMG fuera del lugar de administración, los restos del tratamiento, así como el material que ha estado en contacto directo con AloCelyvir (agujas, gasas, guantes, botes vacíos o con restos de suspensión celular, etc.), serán colocados dentro de un contenedor de residuos tipo III.

Una vez el paciente es dado de alta después del tratamiento, se limpiará la habitación normalmente con un desinfectante (lejía, jabón o similar). Las ropas o sábanas utilizadas serán preferentemente de tipo desechable y una vez terminada la administración deben depositarse en un contenedor de bioseguridad de tipo III. Si no son desechables debe seguirse el protocolo vigente en cuanto al manejo de productos biocontaminantes.

Las muestras de los pacientes deberán ser introducidos en una doble bolsa sellada y transportados en un contenedor rígido cerrado. Los contenedores y las bolsas serán etiquetados como productos biológicos de riesgo.

Se informará también a los pacientes y familiares de los procedimientos a seguir en referencia a la minimización de la diseminación del OMG.

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 12 de marzo de 2022