

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/23/21
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	03 Octubre 2023
d) Título del proyecto:	Ensayo multicéntrico, abierto y adaptativo de fase 1/2 para determinar la dosis recomendada de CCTx-001 para fase 2 y evaluar la seguridad, tolerabilidad y actividad clínica en pacientes con leucemia mieloide aguda recidivante/resistente (RESOLVE AML 001)
e) Período propuesto para la liberación:	Feb – 2024 – Feb - 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Promotor	Advesya
		8 rue du Dr Jean-François Xavier Girod
		25020 Besançon Cedex
		Francia

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input checked="" type="checkbox"/>

	<ul style="list-style-type: none"> - insectos <input type="checkbox"/> - peces <input type="checkbox"/> - otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	Homo sapiens (Chordata, Mammalia), linfocitos T autólogos genéticamente modificados
<p>a) Identidad del OMG (género y especie) El organismo final genéticamente modificado (OMG), denominado CCTx-001, consiste en linfocitos T autólogos humanos que se han modificado para expresar un receptor sintético de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el receptor IL-1RAP humano.</p> <p>El CCTx-001 está compuesto de los linfocitos T autólogos CD8+ y CD4+ que expresan un receptor específico de antígeno quimérico (CAR) anti-IL-1RAP. El CAR específico anti-IL-1RAP consiste en un dominio vinculante scFv derivado de un anticuerpo monoclonal murino específico de IL-1RAP, una región bisagra de IgG1, el dominio transmembrana CD28 seguido de los dominios coestimuladores intracelulares de CD28 y 4-1BB, así como el dominio de activación CD3-zeta. La parte extracelular de la proteína humana receptora de CD19 se coexpresa con el CAR específico anti-IL-1RAP a modo de proteína de la superficie celular. Las células modificadas también contienen un interruptor de seguridad inducido por la rapamicina (rapaCasp9).</p>	
<p>b) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: Los linfocitos T humanos parentales presentan una estabilidad genética inherente.</p> <p>Los linfocitos T del organismo final genéticamente modificado CCTx-001 se generan a partir de una transferencia de genes lentivirales. Los linfocitos T humanos se transducen ex vivo para la expresión del CAR específico anti-IL-1RAP usando un vector lentiviral, no competente para la replicación, de autoinactivación (SIN) (LVV, tercera generación). La naturaleza no competente para la replicación del vector impide la posibilidad de movilización espontánea del vector integrado en las células transducidas salvo que se proporcionen funciones auxiliares a las células transducidas mediante la superinfección con un virus de tipo salvaje en un huésped infectado. La característica de autoinactivación (SIN) del vector LTR impide la movilización del vector incluso en el caso de superinfección de la célula transducida por un virus de tipo salvaje.</p> <p>Además, se controla que el medicamento finalizado no presente niveles relevantes de partículas de virus competentes para la replicación ni partículas de vectores virales infecciosos residuales. Por lo tanto, tras la integración cromosómica del LVV, los linfocitos T autólogos genéticamente modificados se consideran genéticamente estables y el vector, una parte integral del ADN huésped</p>	

4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: FR , DE , SE .	

5. ¿Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none">- Estado miembro de la notificación: Francia- Número de la notificación: 72.19Z- Estado miembro de la notificación: Alemania- Número de la notificación: GMOB-2023-18231- Estado miembro de la notificación: Suecia- Número de la notificación: No proporcionado todavía	

6. ¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none">- Estado miembro de la notificación:- Número de la notificación:	

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG

No existen riesgos para la salud animal ni para el medio ambiente. Las células humanas como CCTx-001 no pueden sobrevivir y proliferar en el medio ambiente, ya que sólo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo in vitro.

El OMG CCTx-001 se aplica como una única administración en el paciente con cáncer, en un entorno hospitalario, y no entrará en contacto con el medioambiente en general. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no pueden sobrevivir en los entornos fuera del paciente. La persistencia y la replicación viral en el medioambiente resultan imposibles debido al uso de un LVV no competente para la replicación. La persistencia de CCTx-001 en el organismo del paciente tratado no constituye un peligro para la salud humana.

Dadas las medidas de control y procedimentales aplicadas a CCTx-001, los riesgos generales para el medioambiente y la salud humana se consideran insignificantes.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase) Humano	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Género: Homo
iii) Especie: <i>Homo sapiens</i>
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí Los siguientes puntos no se aplican a las células humanas.

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí No No aplicable a las células humanas

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí No No aplicable a las células humanas

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros, (especifíquense):

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: **Humano**

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (ej, citometría de flujo)

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (ej, citometría de flujo)

6. ¿Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese: El organismo receptor es el Homo sapiens

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplicable a las células humanas.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplicable a las células humanas.

c) Modo de reproducción No aplicable a las células humanas.

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: No aplicable a las células humanas.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
No aplicable a las células humanas.

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia La supervivencia de los linfocitos T humanos requiere una combinación compleja de medios especiales, temperatura y CO₂. Las condiciones medioambientales fuera del huésped son sustancialmente diferentes y no apropiadas para su supervivencia (temperatura, pH, UV y un cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos pueden transmitirse únicamente entre individuos mediante inyección. No se prevé la diseminación en el medioambiente debido a rápida inactivación y la ausencia de una vía de acceso natural en el organismo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El sistema inmune de las personas inmunocompetentes diferentes al donante eliminará los linfocitos T humanos alogénicos.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

Ninguno

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Los linfocitos T autólogos se modifican genéticamente para expresar CAR que ataquen las células malignas que expresan IL-1RAP. La modificación genética induce la activación del linfocito T CAR tras la unión a las células de IL 1RAP positiva y la destrucción de estas células.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquese):	

b) Identidad del vector: Los linfocitos T CCTx-001 se generan a partir de una transferencia de genes lentivirales. Los linfocitos T humanos se transducen ex vivo usando un vector lentiviral (LVV), no competente para la replicación, de autoinactivación y de 3ª generación.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los vectores lentivirales pseudotipados VSVg son capaces de infectar la mayoría de tipos de células mamíferas.

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí No

Resistencia a los antibióticos Ninguno

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No aplicable

e) Fragmentos constituyentes del vector: El vector lentiviral se prepara mediante una transfección transitoria de células HEK-293 con un plásmido de vector de autoinactivación y plásmidos que portan los genes Env, Gag/Pol y Rev.

El vector lentiviral CCTx-001 codifica un CAR que consiste en un dominio humanizado selectivo anti-IL-1RAP scFv, una región bisagra de IgG1, el dominio transmembrana CD28 seguido de los dominios coestimuladores intracelulares de CD28 y 4-1BB, así como el dominio de activación CD3-zeta. La expresión del IL-1RAP CAR está controlada por un promotor humano EFS. La parte extracelular de la proteína humana receptora de CD19 se coexpresa con el CAR anti-IL-1RAP a modo de proteína de la superficie celular. Las células modificadas también contienen un interruptor de seguridad inducido por la rapamicina (RapaCasp9).

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) Transducción ex vivo de linfocitos T autólogos

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Consulte el apartado 6c más abajo.																					
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Consulte el apartado 6c más abajo.																					
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: <p>El CAR estaba compuesto por un péptido de señalización murino, un dominio vinculante (compuesto por un scFv murino), la bisagra humana IgG1, el dominio de transmembrana (TM) humana CD28, el dominio citoplásmico 4-1BB y el dominio humano citoplásmico CD3ζ.</p> <p>Tabla: Partes constituyentes del inserto en el OMG:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>gfvbth</th> <th>Función</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RapaCasp9</td> <td>Interruptor de seguridad inducido por la rapamicina</td> </tr> <tr> <td>P2A</td> <td>Péptido de autoescisión</td> </tr> <tr> <td>Péptido señal</td> <td>Exportación de la membrana de la proteína CAR</td> </tr> <tr> <td>Elemento CAR</td> <td>Genes terapéuticos</td> </tr> <tr> <td> Dominio dirigido a IL-1RAP (scFv)</td> <td>Vinculante IL-1RAP</td> </tr> <tr> <td> Región bisagra de CAR hIgG1</td> <td>Garantizar la correcta conformación del receptor del linfocito T.</td> </tr> <tr> <td> Dominio hCD28 TM</td> <td rowspan="2">Garantizar la correcta función del receptor del linfocito y la activación del linfocito T</td> </tr> <tr> <td> dominios coestimuladores de CD28 y 4-1BB</td> </tr> <tr> <td>T2A</td> <td>Péptido de autoescisión</td> </tr> <tr> <td>hCD19 (CD19t) truncado</td> <td>Marcador de la proteína de la superficie para la expresión CAR</td> </tr> </tbody> </table>	gfvbth	Función	RapaCasp9	Interruptor de seguridad inducido por la rapamicina	P2A	Péptido de autoescisión	Péptido señal	Exportación de la membrana de la proteína CAR	Elemento CAR	Genes terapéuticos	Dominio dirigido a IL-1RAP (scFv)	Vinculante IL-1RAP	Región bisagra de CAR hIgG1	Garantizar la correcta conformación del receptor del linfocito T.	Dominio hCD28 TM	Garantizar la correcta función del receptor del linfocito y la activación del linfocito T	dominios coestimuladores de CD28 y 4-1BB	T2A	Péptido de autoescisión	hCD19 (CD19t) truncado	Marcador de la proteína de la superficie para la expresión CAR
gfvbth	Función																				
RapaCasp9	Interruptor de seguridad inducido por la rapamicina																				
P2A	Péptido de autoescisión																				
Péptido señal	Exportación de la membrana de la proteína CAR																				
Elemento CAR	Genes terapéuticos																				
Dominio dirigido a IL-1RAP (scFv)	Vinculante IL-1RAP																				
Región bisagra de CAR hIgG1	Garantizar la correcta conformación del receptor del linfocito T.																				
Dominio hCD28 TM	Garantizar la correcta función del receptor del linfocito y la activación del linfocito T																				
dominios coestimuladores de CD28 y 4-1BB																					
T2A	Péptido de autoescisión																				
hCD19 (CD19t) truncado	Marcador de la proteína de la superficie para la expresión CAR																				
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:																					
- en un plásmido libre <input type="checkbox"/>																					
- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/>																					
- Otros especifíquense):																					

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):

Otros (especifíquense): El inserto tiene una composición modular y cada componente un origen diferente que se detalla a continuación:

Inserto	Origen
RapaCasp9	Humano
P2A	teschovirus porcino 1 2A
Péptido señal	Murino
Elemento CAR	
Dominio dirigido a IL-1RAP (scFv)	Murino
Región bisagra de CAR hIgG1	Humano
Dominio hCD28 TM	Humano
dominios coestimuladores de CD28 y 4-1BB	Humano
T2A	virus Thosea asigna 2A
hCD19 (CD19t) truncado	Humano

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: referencia a 1
iv) Especie: referencia a 1
v) Subespecie: referencia a 1
vi) Cepa: referencia a 1
vii) Cultivar/línea de reproducción: referencia a 1
viii) Patovar: referencia a 1
ix) Nombre vulgar:

3. ¿Es el organismo vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A: No aplicable		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: No aplicable		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

<p>a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Las células transducidas con el vector antiviral no se liberan al medioambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas.</p> <p>Tanto el método de citometría de flujo como la qPCR se usan para analizar los productos farmacológicos y las muestras de sangre de los pacientes.</p>
<p>b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La integración del transgén en las células transducidas se confirma mediante qPCR.</p> <p>La expresión del transgén en las células transducidas se caracteriza mediante citometría de flujo. El método de flujo es una prueba ortogonal para demostrar que la integración del transgén está asociada a la expresión de la proteína CAR correctamente plegada sobre la superficie celular.</p>

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

<p>El OMG no se liberará al medioambiente y se administrará por vía intravenosa a los sujetos autólogos que participan en el estudio clínico para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recidivante/resistente (LMA).</p> <p>El medicamento en investigación se producirá en Francia.</p>

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El OMG final no se liberará al medioambiente; se administrará bajo unas condiciones de estricto control, en un número limitado de pacientes, en determinados centros autorizados del estudio clínico (hospitales).	

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El estudio se realizará en Vall d'Hebron Instituto de Oncología Pg. de la Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona, España.
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): ii) área de liberación más amplia (m ²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No se verá afectado ningún lugar del entorno fuera de la habitación del hospital. Las medidas de contención durante la preparación y la administración de CCTx-001 a los pacientes excluirán la liberación del producto al medioambiente. Se usará un equipo de protección personal para evitar la exposición de CCTx-001 al personal médico que participe en la administración del producto.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplicable

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: CCTx-001 se administra en perfusión intravenosa. La dosis máxima que puede recibir un paciente es de 800 x 10 ⁶ células T viables CAR+. Los sujetos pueden ser considerados para un retratamiento con CCTx-001 a un nivel de dosis adicional superior.
b. Duración de la operación: CCTx-001 se administrará al paciente tras el tratamiento de quimioterapia de pre-acondicionamiento. El tiempo máximo de administración del OMG desde la descongelación hasta el final de la perfusión es de 120 minutos.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: No existe ninguna liberación intencionada del OMG CCTx-001, que se administrará bajo unas condiciones estándar de control en el centro clínico. El organismo modificado genéticamente final se formula a modo de dosis final

en una bolsa para criopreservación de lámina tubular (etilvinilacetato) y la bolsa de envasado EVA correspondiente. El medicamento en investigación permanecerá dentro de esta bolsa antes y durante la administración.

Cada bolsa está protegida por un casete metálico para su almacenamiento, que se introduce en un recipiente de transporte de nitrógeno líquido y en depósitos de almacenaje.

El medicamento en investigación se descongela en la sala de administración del hospital o en un laboratorio de células y se transporta a continuación a la sala del hospital en un equipo de transporte a temperatura ambiente.

El contenido completo de la bolsa se administra al paciente mediante perfusión intravenosa, manteniendo un sistema completamente cerrado sin necesidad de manipulación del producto.

Todo el personal a cargo de la administración del organismo modificado genéticamente utilizará un equipo de protección personal durante la manipulación y la administración. La eliminación de cualquier material de desecho se llevará a cabo de acuerdo con los procedimientos establecidos para residuos biológicos peligrosos a nivel del centro. Todas las áreas de trabajo se descontaminarán con desinfectantes aprobados observando los procedimientos establecidos a nivel del centro.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)

No aplicable

6. 6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

Para este OMG en particular no existen datos de versiones anteriores.

- G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental**

El organismo objetivo es el receptor. Los linfocitos T autólogos transducidos no se liberan al medioambiente.

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *Homo sapiens*

v)	Subespecies:
vi)	Cepa:
vii)	Cultivar/Línea de reproducción:
viii)	Patovar:
ix)	Nombre vulgar: Humano

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)

Se prevé que el OMG tenga un efecto terapéutico en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con expresión del antígeno IL-1RAP.

Los linfocitos T CCTX-001 no pueden propagarse en un ecosistema natural ya su proliferación se produce exclusivamente en unas condiciones de cultivo específicas o en los pacientes tras la perfusión.

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente

No se prevé.

El vector lentiviral usado en la producción de CCTx-001 dispone de elementos estructurales que limitan el posible riesgo de generación de lentivirus competentes para la replicación (RCL). Asimismo, los linfocitos T transducidos son sumamente lábiles en superficies medioambientales y presentan una tasa de supervivencia sumamente limitada fuera del organismo. Por lo tanto, no se prevén efectos no deseados.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
----	--	------------

Especifíquese:

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

Ninguno, excepto el paciente en particular que recibe CCTx-001. La exposición requiere la inyección directa de CCTx-001. CCTx-001 es altamente lábil en superficies medioambientales y presenta una tasa de supervivencia sumamente limitada fuera del organismo.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG.

No aplicable

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy improbable
b) De otros organismos al OMG: Muy improbable
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy improbable

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No se han realizado estudios sobre el comportamiento y las características del OMG CCTx-001 y su impacto ecológico en entornos naturales simulados.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)

No aplicable.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Como parte del seguimiento de los pacientes, se realizará un control multiparámetro de células inmunológicas mediante citometría de flujo. Los linfocitos T positivos del

OMG se identificarán mediante PCR cuantitativa. Los pacientes continuarán sometiéndose a un seguimiento a intervalos regulares tras la perfusión por consejo de la autoridad sanitaria como se define en el protocolo del tratamiento.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable.

3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos

No aplicable.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplicable. El vector antiviral y el fármaco no se liberan al medioambiente

5. Duración del seguimiento

De acuerdo con el protocolo clínico, los sujetos se someterán a un seguimiento estrecho para evaluar la seguridad y la enfermedad durante el periodo posterior a la perfusión (del día 1 hasta el 28).

Tras el tratamiento y una vez completado el periodo de seguimiento (el día 29), se inicia una fase de control hasta que el estudio finalice. En esta fase de seguimiento posterior al tratamiento, los sujetos continúan sometiéndose a un control hasta confirmar la muerte programada o fallecimiento, o en caso de retirada del consentimiento

6. Frecuencia del seguimiento

Tras completar el estudio, se recopilarán anualmente evaluaciones de la RCL y la incidencia de segundos tumores malignos primarios hasta un periodo de 15 años tras la dosificación con CCTx-001 en un estudio de seguimiento de acuerdo con las directrices reguladoras.

I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El medicamento en investigación CCTx-001 no se liberará al medioambiente.

El investigador en el centro clínico es el encargado de instruir y formar al personal de centro. Las personas involucradas en el ensayo clínico recibirán una instrucción sobre los procedimientos y las medidas a adoptar en caso de una liberación repentina accidental/de propagación de CCTx-001.

El centro/área de administración del OMG se limpiará de acuerdo con los métodos estándar de limpieza para la manipulación de materiales biológicos peligrosos.

Medidas de descontaminación/limpieza tras la administración:

Para la descontaminación y la desinfección, se usarán detergentes y métodos de

desinfección validados de acuerdo con las regulaciones institucionales locales y se aplicarán en conformidad con las políticas/leyes nacionales.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El medicamento en investigación CCTx-001 no debería liberarse al medioambiente. Todos los residuos médicos, así como cualquier material que haya entrado en contacto con el medicamento en investigación, se inactivarán o destruirán conforme a los procedimientos del centro. = Los residuos médicos deberían descontaminarse y enviarse fuera del centro para su eliminación. El tratamiento de los residuos se detalla en el apartado 3(b).

Las células modificadas ex vivo tras la administración a los pacientes no se diseminan en el medioambiente a través de las excreciones. No deben adoptarse medidas adicionales de precaución.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo y la cantidad de residuos son similares a los previstos durante una transfusión de sangre. Los residuos suelen ser el contenedor del OMG (bolsa de criopreservación), la vía de perfusión, el catéter de perfusión, adhesivos secos, guantes y prendas desechables. Se espera que la cantidad total estimada de residuos sea mínima.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos desechables que hayan estado en contacto con el OMG durante la preparación y la administración, así como los residuos procedentes de las muestras y su procesamiento, se eliminarán a modo de residuos hospitalarios específicos potencialmente infecciosos, en un contenedor de residuos biológicos peligrosos correctamente etiquetado y en conformidad con las directrices locales sobre bioseguridad. Los materiales no desechables se desinfectan con detergentes desinfectantes validados o en autoclave.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

El riesgo de diseminación tras una propagación repentina se considera sumamente bajo ya que el OMG es incapaz de sobrevivir fuera del organismo. La aplicación del OMG a los pacientes se realizará en áreas adecuadas y restringidas, en el correspondiente centro del estudio. La lesión accidental con agujas contaminadas con el OMG provocará una respuesta autoinmune en la persona afectada con la consiguiente eliminación del OMG, evitando así que el OMG se propague.

Las personas involucradas en el ensayo clínico recibirán una instrucción sobre los procedimientos y las medidas locales a adoptar en caso de una liberación repentina accidental/de propagación.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas

Véase la respuesta en el apartado J.1 más arriba.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No aplicable.

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable

Los pacientes tratados con el OMG en el entorno autorizado del ensayo clínico se someterán a un seguimiento regular. El personal que manipule el medicamento en investigación debe cumplir las instrucciones de manipulación que figuran en las instrucciones escritas para el ensayo clínico y observar las normas hospitalarias sobre las medidas de protección (p. ej., uso obligatorio de vestimenta específica, guantes o mascarilla quirúrgica, observación de los procedimientos estándar de desinfección).