

**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/23/35
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	21/12/2023
d) Título del proyecto:	Inmunoterapia con linfocitos T diferenciados, adultos, autólogos, de sangre periférica, seleccionados mediante expresión de CD62L, expandidos y transducidos (modificados genéticamente) mediante un vector lentiviral para que expresen un receptor quimérico con especificidad anti-CD19 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3 $\zeta$ en pacientes con linfoma no-Hodgkin B
e) Período propuesto para la liberación:	Marzo 2024 - noviembre 2025

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau C/ Sant Quintí, 77-79. 08041. Barcelona
-------------------------------------	---

**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 checked="" 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
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

*Homo sapiens*

T-CAR19 (HSP-CAR19M), linfocitos T autólogos modificados *ex vivo* mediante un vector lentiviral para expresar receptor quimérico antígeno-específico (CAR) con especificidad anti-CD19 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3ζ.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

El genoma del OMG HSP-CAR19M contiene la secuencia que codifica para el receptor quimérico antigénico dirigido contra CD19 y que se encuentra integrado de manera estable en los linfocitos T transducidos *ex vivo* durante el proceso de fabricación. El número de copias del transgén en el genoma de las células transducidas se encuentra entre 3 y 6.

Se realizaron estudios citogenéticos y no se han detectado alteraciones cromosómicas relevantes.

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

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:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

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

Una vez fabricado y envasado, la eventual liberación del OMG al medio únicamente puede darse durante su transporte y/o aplicación por la pérdida de integridad de su envase.

La posibilidad de exposición del OMG al medio ambiente se considera altamente improbable debido a que:

- -El OMG se traslada desde las instalaciones autorizadas de fabricación hasta la unidad clínica para su aplicación por infusión en sistema cerrado y triple empaquetado (envase primario, bolsa externa de contención y contenedor de transporte).
- -El OMG, una vez envasado, se dispone en el contenedor de transporte sobre material absorbente y dentro de una bolsa de contención con aire para disminuir la probabilidad de vertido por impacto.
- -La aplicación clínica del OMG se realiza por infusión intravenosa y siempre en sistema cerrado, idéntico al utilizado para la transfusión de componentes sanguíneos. Los equipos clínicos participantes en el ensayo clínico tienen amplia experiencia en el manejo y riesgos de estos sistemas de infusión.
- El OMG no es nocivo para el medio ambiente, ni es capaz de sobrevivir sin las condiciones adecuadas o en el cuerpo humano del paciente.

## 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 checked="" type="checkbox"/>                                     |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T de <i>Homo sapiens</i> |
| - insectos  | <input type="checkbox"/>  |

- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

## 2. Nombre

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

## 3. Distribución geográfica del organismo. No aplica

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input 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	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

**4. Hábitat natural del organismo. No aplica**

a) Si es un microorganismo:
Agua <input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad <input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas <input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas <input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales <input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense):
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

**5. a) Técnicas de detección**

Los linfocitos T se detectan por citometría de flujo (CD45/CD3/CD4/CD8)
---

**5. b) Técnicas de identificación**

Citometría de flujo, mediante la tinción con anticuerpos específicos para las moléculas CD45/CD3/CD4/CD8.
---

**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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

**7. ¿Es el organismo receptor, 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		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		

humanos	<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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

**8. Información sobre reproducción. No procede en el caso de las células T humanas autólogas transducidas con el receptor CAR**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:
c) Modo de reproducción
Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:

**9. Capacidad de supervivencia**

Los linfocitos T humanos modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el medio ambiente, ya que requieren de condiciones *in vitro* muy especiales y restringidas (p. ej, uso de citoquinas y medio de cultivo específicos) o el cuerpo del donante.

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense)	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia  
Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

**10. a) Vías de diseminación**

No procede

**10. b) Factores que afectan a la diseminación**

Se considera que la posibilidad de diseminación del OMG es remota debido a que se encuentra en sistema cerrado durante su transporte y uso, su transmisión entre personas por contacto o secreciones es muy improbable y en el caso excepcional de que el OMG se transfiera entre individuos serían eliminados por el sistema inmunitario del receptor y, finalmente, porque su viabilidad es muy limitada en las condiciones ambientales habituales (necesita condiciones ambientales y señales celulares muy concretas para su supervivencia).

**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)**

No existen

**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**

El objetivo de las células T-CAR19 (HSP-CAR19M) es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con linfoma no-Hodgkin B resistentes o refractarios al tratamiento.

HSP-CAR19M es un producto clasificado como terapia avanzada - terapia génica debido a que la sustancia activa son células linfocitos T diferenciados, adultos, autólogos, de sangre periférica, expandidos y modificados genéticamente ex vivo con un vector lentiviral de tercera generación para expresar un receptor quimérico antígeno-específico (CAR) dirigido frente al antígeno CD19, y asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3ζ.

El antígeno CD19 es expresado en las células tumorales del linfoma no-Hodgkin B.

El reconocimiento de CD19 por el CAR, incrementa la función citotóxica de los linfocitos T y aumenta la eficacia de dichas células para eliminar las células tumorales.

El producto final (HSP-CAR19M) es una suspensión celular que contiene entre  $1 \times 10^6$  -  $6 \times 10^6$  linfocitos T con especificidad anti-CD19 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3 $\zeta$ , vivos, con una pureza igual o superior al 20%, en una suspensión de solución salina (suero fisiológico al 0,9%) y albúmina humana al 0.5%.

**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 (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Lentivirus de tercera generación, infectivos, no replicativos y autoinactivables	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: La envuelta del virus (vector) corresponde a la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Se utiliza para disminuir el riesgo de recombinación y generación de virus HIV <i>wild type</i> . Asimismo, con VSV-G se consigue aumentar el tropismo del vector lentiviral. En su forma salvaje, el VSV provoca enfermedad en el ganado - caballos, cerdos y bóvidos. La exposición de estos huéspedes al vector es remota.	



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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense): secuencia truncada del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFRt) que da lugar a un fenotipo identificable, que podría ser usado también como seleccionable.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No se inserta ningún gen que confiera resistencia a antibióticos.

e) Fragmentos constituyentes del vector

- 1) 5' LTR: repetición terminal larga truncada,; promotor transcripcional.
- 2) Secuencia señal empaquetadora  $\Psi$  derivada de VIH-1.
- 3) RRE: elemento de respuesta Rev.
- 4) Secuencia cPPT/CTS: secuencia central polipurina.
- 5) Secuencia CAR19\_HSP:4-1-BB:CD3 $\zeta$ - tEGFR (gen terapéutico y marcador)
- 6) WPRE: elemento regulador postranscripcional del virus de hepatitis de la marmota.
- 7) 3' LTR: repetición terminal larga autoinactivada.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense): Transducción

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

a) Composición del fragmento de inserción:

El fragmento de inserción CAR19\_HSP:4-1-BB:CD3 $\zeta$  corresponde a un CAR de 2<sup>a</sup> generación, coestimulado mediante 4-1BB e incluye:

- Promotor EF1 $\alpha$ , de origen humano, permite la expresión del transgen.
- Secuencia que codifica para un anticuerpo anti-CD19 de cadena única que reconoce el receptor CD19. Está formada por los dominios VL y VH del anticuerpo, de origen murino.
- Dominio espaciador y transmembrana, de origen humano, favorece el anclaje de la proteína a la membrana celular.
- Dominio intracelular de la molécula 4-1BB humana. Esta región proporciona la señal coestimuladora para la activación del linfocito T.
- Secuencia del dominio intracelular de la cadena  $\zeta$  humana del complejo CD3. Esta región estimula la activación del linfocito T.
- Secuencia T2A, derivada del virus *Thosea asigna*, que permite la expresión independiente del CAR y la proteína EGFRt.
- Secuencia del factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt). Esta proteína es funcionalmente inerte, solo mantiene el dominio de reconocimiento para que sea detectable por citometría de flujo (actúa de secuencia de identificación del OMG).

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Ver apartado 6.a

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG. Ver apartado 6.a

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- 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 checked="" 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):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates y Rodentia
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo, Mus</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens, Mus musculus</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano, ratón

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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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:		

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

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

### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

**2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente**

El vector lentiviral permanece integrado de forma estable en las células T transducidas. Debido a la naturaleza y diseño del vector, no replicativo y autoinactivable, no existe la posibilidad de que el provirus se movilice espontáneamente desde las células transducidas. Esto solo ocurriría en las siguientes dos situaciones, ambas consideradas extraordinariamente improbables: i) durante el proceso de producción del producto celular, o ii) post administración in vivo en el paciente.

Por otra parte, datos bibliográficos demuestran que un OMG similar (CAR19; linfocitos T modificados genéticamente mediante un lentivirus recombinante de tercera generación codificante de un CAR19) puede permanecer genéticamente estable (sin sufrir modificaciones estructurales) más de 6 meses (y en algunos casos más de 4 años) tras su administración a pacientes.

**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:

- a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?
- animales
- plantas
- otros

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**

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La identificación y detección del OMG puede realizarse mediante PCR de secuencias específicas del CAR y análisis mediante citometría de flujo de la proteína

marcadora tEGFR.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Ver apartado 4.a

## F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de las células T-CAR19 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con linfoma no Hodgkin B en recidiva o refractario al tratamiento.

El antígeno CD19 es expresado en las células tumorales del linfoma no Hodgkin B. El reconocimiento de CD19 en la superficie de las células tumorales por el CAR, permite incrementar la función citotóxica de los linfocitos T y aumentar su eficacia para eliminar las células tumorales.

No se prevé que haya ningún efecto en el medio ambiente.

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

- a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

La infusión de células T-CAR19 a los pacientes se llevará a cabo en los Servicios de Hematología de los Hospitales:

- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, c/Mas Casanovas, 90, 08041 Barcelona.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, S/n, 41013 Sevilla.

- b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): -

ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): -

- c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No procede. La introducción del OMG en el medio ambiente es extremadamente improbable, salvo contacto vía parenteral. En cualquier caso, la probabilidad de que el OMG conserve su viabilidad tras el contacto se considera prácticamente nula pues no hay partículas víricas infectivas y la viabilidad del producto celular es

extremadamente reducida en el hipotético caso de inoculación a un huésped al ser rechazado por su sistema inmune.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

El OMG no entra en contacto con el medio ambiente. En el improbable caso de que ocurriera, el OMG son células T autólogas, específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan.

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Un máximo de 40 pacientes participará en el estudio. Asumiendo que cada paciente recibiese la dosis máxima ( $6 \times 10^6$  linfocitos T CAR19+/ kg de peso corporal) y que la media de peso de los pacientes sea de 70 kg, la cantidad máxima de OMG liberada sería de  $4.2 \times 10^8$  linfocitos T CAR19+.

b. Duración de la operación:

Se prevé que el ensayo clínico se inicie en marzo de 2024 y finalice en noviembre de 2025. Las administraciones se producirán cuando se disponga de pacientes seleccionables para recibir el producto.

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

El personal sanitario trabajará según las normas de buenas prácticas clínicas y los protocolos del centro, referidos al manejo del producto antes y durante la infusión y para el manejo de desechos. Lavado de las manos antes y después de la administración con jabón y agua corriente o bien con un adecuado limpiador de manos antiséptico. Para llevar a cabo la administración es necesario llevar una bata de trabajo, guantes, mascarilla y gafas de seguridad para laboratorios. Las células HSP-CAR19 se administran al paciente utilizando válvulas especiales conectadas a un catéter venoso central, de tal manera que es innecesario el uso de agujas para la infusión. El material utilizado debe ser desechado luego de acuerdo con los procedimientos para el material biológico peligroso. El OMG será tratado como residuo del Grupo III.

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

La sala del hospital donde se realizan las infusiones cumple con las condiciones necesarias para tratar a pacientes inmunodeprimidos.

#### 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

No ha habido liberaciones anteriores del OMG.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede) No procede

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

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

No procede
------------

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

No procede
------------

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

No procede
------------

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 aplica. El OMG se administra a pacientes inmunodeprimidos vía infusión intravenosa en un centro hospitalario. El OMG no entra en contacto con el medio



ambiente y en el hipotético caso de que lo hiciera, las células T son autólogas, específicas del paciente, y no sobrevivirían fuera del paciente del que derivan.

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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>Se considera que la recombinación genética del OMG con virus presentes en el paciente receptor es muy improbable debido a que deberían darse varias condiciones de forma concurrente; p.ex. el OMG (Linfocitos T transducidos) debiera ser infectado con virus de paciente y dar lugar a un nuevo organismo por recombinación o, alternativamente, que parte del material genético del OMG estuviera presente, aislado o integrado, en una célula diferente del receptor que, a la vez, sea infectada por un virus. Adicionalmente, sería importante que las secuencias de ambos organismos presentaran un alto grado de compatibilidad para la generación, por recombinación, un nuevo organismo competente. En este sentido, el VIH podría valorarse como con un cierto riesgo de favorecer el eventual intercambio genético con el OMG, sin embargo, teniendo en cuenta que la infección por VIH es una causa de exclusión de pacientes en el ensayo y este está estrechamente monitorizado, el riesgo de coexistencia de VIH y el OMG en el receptor es remota.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>Ninguna</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>Ninguna</p>

#### 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 llevado a cabo simulacros

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

Ninguna

## **H. Información sobre el seguimiento**

### **1. Métodos de seguimiento de los OMG**

Las células T HSP-CAR19 se analizarán en las muestras de sangre del paciente mediante un ensayo PCR en tiempo real, específico de secuencias del CAR y mediante análisis de citometría de flujo para la expresión del marcador EGFRt y CAR19. El seguimiento se realizará por un periodo de hasta 2 años desde la infusión.

### **2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema**

No se espera ninguna repercusión en el ecosistema

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

No aplica

### **4. Tamaño del área de seguimiento (m2)**

No aplica

### **5. Duración del seguimiento**

Los pacientes tendrán un seguimiento de 4 años desde el inicio del estudio, con un mínimo de 2 años para el último paciente incluido. Se analizarán muestras de sangre periférica para seguimiento el OMG. Ver punto 1.

### **6. Frecuencia del seguimiento**

Semanal el primer mes, quincenalmente durante el segundo y tercer mes, mensualmente durante los meses cuatro a seis, cada tres meses desde el mes seis hasta el doce, y finalmente cada seis meses hasta completar los veinticuatro meses.

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

### **1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

Las células HSP-CAR19 son susceptibles a la desactivación bajo condiciones medioambientales y mediante productos desinfectantes alcohólicos. La superficie que ha tenido contacto con el OMG debe descontaminarse mediante productos desinfectantes, cumpliendo con el tiempo de contacto indicado para la marca específica del producto desinfectante usado.

### **2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

El OMG restante así como cualquier material que haya entrado en contacto con él se consideran residuos con riesgo biológico pertenecientes al Grupo III y serán tratados

como tal.

Desechos sólidos: todo material que ha estado en contacto con el OMG debe manejarse y desecharse como material biopeligroso en contenedores apropiados para desechos biopeligrosos.

Desechos líquidos: los líquidos que contienen OMG pueden desactivarse mediante blanqueador con cloro 1/50 (un 2% de concentración final) durante 2 minutos y luego deben desecharse en un contenedor para desechos biopeligrosos.

### 3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Sólidos: guantes, batas, mascarillas, bolsas y parafernalia de infusión.

Líquidos: medio de cultivo, suero fisiológico, citoquinas.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

#### Recogida de los residuos Grupo III

Los responsables de cerrar los contenedores una vez estén llenos será de los profesionales de la sala blanca. Una vez cerrados, serán transportados a el hall de la sala blanca de donde serán recogidos por el operario de recogida de residuos de la empresa externa.

El operario debe asegurar que los contenedores estén correctamente etiquetados acorde a la normativa vigente.

#### Trazabilidad de los residuos del Grupo III

Con el fin de conocer el volumen de residuos generado, y su lugar de producción, se realiza un registro donde consta el número de contenedores gestionados y el tipo durante el mes en curso. En este registro también deben constar las incidencias detectadas.

Esta tarea facilitará la declaración normativa de la producción de residuos biosanitarios y citotóxicos.

## 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 principal riesgo de diseminación del OMG considerado es su dispersión por vertido. Las medidas preventivas implementadas son la contención y destrucción del OMG en el momento de su exposición al ambiente.

La contención se realiza por cobertura y absorción del vertido utilizando material tipo empapador y EPIs de un solo uso.

La destrucción del OMG se realiza inicialmente por contacto de la zona de vertido con hipoclorito sódico a una concentración superior al 5% o un desinfectante de eficacia documentada y, finalmente, mediante el tratamiento como residuos del grupo III de todos los materiales utilizados.

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

**Método de limpieza**

- En casos de derrames accidentales sobre superficies:
- Continuar llevando el equipo de protección personal.
- Colocarse un segundo par de guantes.
- Cubrir el material derramado con toallas absorbentes de papel.
- Rocíar/remojar con un producto desinfectante del tipo hipoclorito sódico u otro desinfectante de eficacia documentada.
- Remover el material después de 30 minutos de inmersión. Usar pinzas si hay objetos punzantes y desechar estas partes en un contenedor para objetos punzantes. Desechar las toallas de papel y los guantes en una bolsa para desechos.
- Desechar todos los residuos, incluyendo los guantes, como residuos médicos potencialmente infecciosos.

**Desinfectar y lavar las manos con jabón y agua**

- En casos de derrame sobre la ropa:
- Remover toda la ropa contaminada en un recipiente para la lavandería.
- Desinfectar las superficies de la piel que estaban potencialmente en contacto.
- Sacarse los guantes y desecharlos como residuos médicos potencialmente infecciosos.
- Vestir nuevamente ropa limpia.
- Cerrar el recipiente con la ropa contaminada y luego blanquearla de acuerdo con los procedimientos del hospital para ropa potencialmente contaminada con material bioinfeccioso.

**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 aplica

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

No aplica; en el extremadamente improbable caso de inoculación parenteral del OMG al manipulador, este sería rechazado por el sistema inmune del huésped receptor, al ser un OMG de características alogénicas.