

**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/19/26
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	25 de Noviembre de 2019
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I de aumento gradual de la dosis y ampliación de cohortes sobre la seguridad y la eficacia de linfocitos T anti-BCMA alogénicos genomodificados mediante CRISPR-Cas9 (CTX120) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento.
e) Período propuesto para la liberación:	Fecha en que se inicia el estudio: marzo de 2020 Duración estimada del estudio: 6 años y 8 meses (incluido un periodo de seguimiento de 5 años a partir de la infusión de CTX120) Fecha en que termina el estudio: noviembre de 2026

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	CRISPR Therapeutics AG Baarerstrasse 14 CH 6300 Zug, Suiza
-------------------------------------	--

**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"/> (linfocitos T alogénicos con CAR)
- 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)

Género: Homo; Especie: H.sapiens (linfocitos humanos genéticamente modificados)

El OMG (CTX120) consiste en linfocitos T alogénicos humanos genéticamente modificados *ex vivo* mediante componentes de edición genómica de CRISPR/Cas9 y un vector vírico adenoasociado recombinante (rAAV). El medicamento se prepara a partir de leucocitos monomorfonucleares en la sangre periférica de donantes sanos obtenidas mediante un procedimiento de leucocitaféresis convencional. Los leucocitos monomorfonucleares se enriquecen en linfocitos T y se activan con perlas recubiertas con anticuerpos anti-CD3-CD28. A continuación, se someten a electroporación con complejos ribonucleoproteicos CRISPR/Cas9 formados por Cas9 y ARN guía individual, y se transducen con un vector rAAV que contiene el gen del receptor de antígeno quimérico (CAR). Los linfocitos T modificados se expanden en cultivo celular, se purifican, se formulan en una suspensión y se crioconservan. Se ha usado el sistema CRISPR/Cas9, junto con un molde de ADN donador derivado de rAAV, para crear tres ediciones en el genoma de los linfocitos T de donantes sanos: destrucción de la región constante del receptor  $\alpha$  de linfocitos T (TRAC), destrucción de la  $\beta$ 2-microglobulina (B2M) e incorporación específica de sitio de una secuencia de ADN que codifica un CAR dirigido al BCMA en el locus de TRAC. Con la modificación del genoma se pretende reducir la probabilidad de que se presente la enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH), mejorar la persistencia reduciendo la probabilidad de que se produzca un rechazo por parte del hospedador y dirigir los linfocitos T modificados hacia las células tumorales que expresan BCMA. Las células se usarán exclusivamente con fines terapéuticos.

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

La integración del casete de expresión CAR en el locus de TRAC y la reparación de la destrucción de los locus de TRAC y B2M producen modificaciones genéticas estables en los linfocitos T alogénicos y constituyen así modificaciones duraderas en el genoma del hospedador.

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 checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: GB (Inglaterra), DE (Alemania), SE (Suiza)	

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: Estados Unidos, Canadá, Australia - Número de la notificación: No procede	

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

No se espera que la administración altamente controlada del OMG CTX120 a un número limitado de sujetos en el estudio clínico CRSP-ONC-002 ejerza ningún efecto sobre el medio ambiente.

El OMG (CTX120) es una inmunoterapia con linfocitos T dirigidos al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) que se compone de linfocitos T alogénicos genomodificados ex vivo mediante componentes de modificación del genoma de CRISPR-Cas9 y un vector rAAV de replicación deficiente. Las células no son viables fuera del cuerpo del paciente. Aunque las células se expusieran al medio ambiente, por ejemplo, se liberasen accidentalmente de su envase, no serían viables ya que solo pueden vivir ex vivo en condiciones de cultivo celular especiales, es decir en un incubadora de CO2 a 37 °C en un medio de cultivo. Por tanto, el riesgo medioambiental que pudiera derivarse de la eliminación inapropiada del producto desechado o no usado, o del derrame accidental durante su manipulación, se

considera despreciable. Asimismo, la excreción de producto vivo o de su progeñie por el paciente es improbable por las mismas razones.

**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"/> Homo Sapiens
- 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
ii) Género:Homo
iii) Especie:Homo Sapiens
iv) Subespecie:Homo Sapiens Sapiens
v) Cepa:Linfocitos T
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
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	<input checked="" type="checkbox"/> los puntos siguientes no son aplicables a células humanas.
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"/> No aplicable a células humanas
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No aplicable a células humanas

#### 4. Hábitat natural del organismo

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): No aplicable a células humanas	

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

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (por ejemplo, citometría de flujo)

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (por ejemplo, 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:

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.

El OMG se prepara a partir de leucocitos monomorfonucleares de sangre periférica (MNP) de donantes sanos obtenidos mediante un procedimiento de leucocitaféresis convencional. Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Los donantes se someten a pruebas de detección de ADN del VIH de tipo 1 y tipo 2 y anticuerpos frente al mismo, ADN del virus de la hepatitis B y C y anticuerpos frente al mismo, anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, anticuerpos frente HTLV I y HTLV II y anticuerpos frente citomegalovirus, ADN del virus del Nilo Occidental, ADN del parásito *Trypanosoma cruzi*, anticuerpos frente al virus Zika. Se excluyen los donantes con factores de riesgo para encefalopatías espongiiformes contagiosas humanas, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

8. Información sobre reproducción:



No procede. Véase anteriormente.

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)

Ninguna

### C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>	inserción del receptor CAR en el locus de TRAC
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) Generación de inserción y deleción (indel) en los locus de B2M y TRAC mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ) endógenos seguida de una DSB de Cas9		

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Se ha usado el sistema CRISPR/Cas9, junto con un molde de ADN donador derivado de rAAV, para crear tres ediciones en el genoma de los linfocitos T de donantes sanos: Interrupción de TRAC, interrupción de  $\beta$ 2M e incorporación específica de sitio de una secuencia de ADN que codifica un CAR dirigido al BCMA en el locus de TRAC. Con la modificación del genoma se pretende reducir la probabilidad de que se presente una enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH), mejorar la persistencia reduciendo la probabilidad de que se produzca un rechazo por parte del hospedador y dirigir los linfocitos T modificados hacia las células tumorales que expresan BCMA.

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: Vector rAAV de replicación deficiente	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El vector es capaz de transducir una amplia gama de células, incluidas las células que no se dividen.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense) Las células transducidas se pueden identificar detectando la expresión de CAR (es decir, del transgén) por citometría de flujo.	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El genoma del vector lleva el casete de expresión de CAR anti-BCMA flanqueado por dos secuencias de aproximadamente 800 pares de bases que son homólogas a secuencias del locus de la cadena $\alpha$ del TCR, denominadas brazos de homología izquierdo y derecho (LHA de TRAC y RHA de TRAC), respectivamente. Los brazos de homología del vector están flanqueados por las secuencias repetidas terminales invertidas izquierda y derecha del AAV2. El casete de expresión de CAR se compone del promotor del factor de elongación 1 $\alpha$ , la secuencia codificante de CAR y una secuencia señal de poli(A).	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>

v) infección

vi) otros, (especifíquense) Transducción con el rAAV

**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 CTX120 se genera a partir de linfocitos T alogénicos por eliminación del receptor de linfocitos T y las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 1, y adición del CAR. El CAR se compone de un scFv anti-BCMA murino, el dominio transmembrana de CD8, un dominio de coestimulación de CD28 y un dominio de señalización de CD3 $\zeta$ .

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

- Secuencias del vector AAV recombinante

- Secuencias del scFv y de la región charnela de un anticuerpo murino

- Dominio transmembrana y charnela de CD8 fusionado con el dominio de señalización intracelular para CD137 (4-1BB) y CD3 $\zeta$

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

El fragmento de inserción incluye el dominio de unión scFv, que se compone de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo monoclonal humanizado Ab166 de ratón, unidas mediante una corta secuencia de aminoácidos conectora, de forma que el scFv es de hecho una proteína de cadena sencilla. El anticuerpo monoclonal humanizado Ab166 de ratón es específico del antígeno diana BCMA presente en la superficie de linfocitos B normales y malignos. El scFv está unido a una región transmembrana y una región bisagra de CD8 fusionada con el dominio de señalización intracelular para CD137 (4-1BB) y CD3 $\zeta$ . La región de CD3  $\zeta$  desencadena una señal primaria en el linfocito T y los elementos de CD28 generan una señal coestimuladora adicional. La señalización a través de CD3  $\zeta$  y CD137 (4-1BB) posterior a la interacción con CAR potencia la supervivencia, persistencia y actividad antitumoral de los linfocitos T. Juntas, las señales producen la activación de los linfocitos T con proliferación, secreción de citocinas y lisis de los linfocitos B normales y malignos que expresan BCMA.

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 type="checkbox"/>

- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input checked="" type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): Homo sapiens
Otros ( especifíquense)	

**2. Nombre completo**

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecie: Homo sapiens sapiens
vi) Cepa: Linfocitos T
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar: No procede
ix) Nombre vulgar: Linfocitos T humanos

**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:		

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

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La integración del casete de expresión CAR en el locus de TRAC y la reparación del ADN tras la destrucción de los locus de TRAC o B2M producen una modificación genética estable en los linfocitos T alogénicos y constituyen así modificaciones duraderas en el genoma del hospedador.

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?		<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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: En general, el OMG se puede detectar mediante citometría de flujo.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Citometría de flujo

## F. Información sobre la liberación

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

<p>No se espera que la administración intravenosa altamente controlada del OMG CTX120 a un número limitado de sujetos en el estudio clínico CRSP-ONC-002 ejerza ningún efecto sobre el medio ambiente.</p> <p>Aunque las células modificadas genéticamente se expusieran al medio ambiente, por ejemplo se liberasen accidentalmente de su envase, no serían viables ya que solo pueden vivir ex vivo en condiciones de cultivo celular especiales, es decir en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37 °C en un medio de cultivo.</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:	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>1 centro en la Comunidad de Navarra:</p> <p><b>Clínica Universidad de Navarra; Avda. Pio XII, 36; 31008 Pamplona, Navarra</b></p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): <b>No aplica</b></p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <b>No procede</b></p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <b>No procede</b></p>

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

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>El OMG se administrará al sujeto por vía intravenosa a una concentración mínima de <math>2,5 \times 10^7</math> linfocitos T CAR+</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La infusión del OMG se realizará lentamente y no durará más de 20 minutos a partir de su descongelación.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>El OMG se administra al sujeto por vía intravenosa y el personal sanitario aplicará procedimientos similares a los que se utilizan para la administración convencional de linfocitos T autógenos con CAR.</p> <p>El OMG se preparará en la instalación que cumple con las buenas prácticas de fabricación (BPF) de OMG y se transportará criopreservado en recipientes sellados con nitrógeno seco hasta los centros en que se realice el estudio clínico. El OMG se conservará a <math>\leq -135</math> °C hasta poco antes de la infusión programada. Dependiendo de los procedimientos normalizados de trabajo y las prácticas estándar del centro, el producto bien se descongelará en el laboratorio de células precursoras del centro clínico y se llevará después inmediatamente junto a la cama del sujeto para realizar la infusión, o bien se puede descongelar junto a la cama y administrarse al sujeto inmediatamente después de descongelarlo. El personal sanitario implicado en el procedimiento clínico posee amplia experiencia en la administración estándar de linfocitos T autógenos con CAR y aplicará las normas de la buena práctica clínica. Todo el material que entre en contacto con el OMG se eliminará como residuo de riesgo biológico.</p>

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

No procede

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 procede

**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)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates

ii) Familia (plantas):

iii) Género: Homo

iv) Especie: Homo Sapiens

v) Subespecies: Homo Sapiens Sapiens

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)

Los linfocitos T con CAR (OMG) se infundirán en los sujetos con neoplasias malignas de linfocitos B recidivantes/resistentes al tratamiento. Con la modificación del genoma se pretende reducir la probabilidad de que se presente una EICH, mejorar la persistencia reduciendo la probabilidad de que se produzca un rechazo por parte del hospedador y dirigir los linfocitos T modificados hacia las células tumorales que expresan BCMA.

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

Ninguna

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: Las células CTX120 no son viables en el medio ambiente fuera del organismo receptor al que están destinadas y solo pueden sobrevivir ex vivo en condiciones de cultivo celular especiales.		

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

Las células CTX120 no son viables en el medio ambiente fuera del organismo receptor al que están destinadas y solo pueden sobrevivir ex vivo en condiciones de cultivo celular especiales.
--

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.

**Ninguna. Este apartado no procede.**

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

c) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: No se espera.
d) De otros organismos al OMG: No se espera.
e) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Activación del sistema inmunitario

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.)

Ninguna

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

No se espera

## H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Después de la infusión, los sujetos serán examinados según la pauta definida en el protocolo para la farmacocinética de linfocitos T con CAR (OMG) y se someterán a varias evaluaciones adicionales de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede.

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

No procede.

4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No procede.

5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento a los sujetos durante un periodo de hasta 15 años después del tratamiento.

6. Frecuencia del seguimiento

Los sujetos serán hospitalizados durante un mínimo de 7 días después de la infusión de CTX120. De acuerdo con el protocolo, las visitas están programadas para los días 8, 10, 14, 21, 28, así como para los meses 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60. Los sujetos serán incluidos después en un protocolo de seguimiento a largo plazo con visitas anuales durante 10 años. En general, los pacientes se supervisarán durante un total de 15 años después del tratamiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El OMG se administra al sujeto por vía intravenosa y el personal sanitario aplicará procedimientos similares a los que se utilizan para la administración convencional de linfocitos T autógenos con CAR.

Todos los residuos se destruyen como residuo de riesgo biológico.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El OMG se infunde en el sujeto como tratamiento terapéutico.

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

En el centro en el que se administra el OMG al sujeto se generan residuos tales como: viales que contienen restos de los linfocitos T humanos modificados genéticamente, tubos, guantes, toallitas de papel, agujas, jeringas, bolitas de algodón, adhesivos secos y ropa desechable. Los instrumentos cortantes (agujas etc.) se almacenarán en diferentes recipientes específicos debidamente etiquetados. Los productos de desecho y los residuos producidos durante la manipulación del PEI son mínimos y los habituales para este tipo de procedimientos. Todos los residuos se destruyen como residuo de riesgo biológico.

## 3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se destruyen como residuo de riesgo biológico.

## 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 OMG no puede diseminarse en el medio ambiente puesto que las condiciones ambientales fuera del hospedador (cuerpo) son muy diferentes y no favorecen la supervivencia de las células (temperatura, pH, UV y cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas). Su diseminación en el medio ambiente no es posible debido a la rápida inactivación y la falta de una vía de entrada natural en el cuerpo. Las posibles liberaciones accidentales del producto CTX120 (derrames, contacto con la piel y los ojos y punciones accidentales) se gestionarán según el protocolo del hospital para la exposición biológica en entornos clínicos o de laboratorio. La administración se realizará en la unidad de trasplantes de células precursoras del centro con acceso restringido al personal. El personal del centro responsable de la infusión del medicamento tendrá experiencia en las buenas prácticas de administración de terapias con células. Durante la preparación y la infusión del fármaco del estudio el equipamiento de protección personal consistirá en una mascarilla, una bata y guantes estériles. Dadas las condiciones de administración y las medidas adoptadas durante la misma, el riesgo de liberación accidental se considera despreciable.

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

En caso de derrame accidental de las células CTX120 se aplican los procedimientos de descontaminación y limpieza del hospital. Todos los residuos se destruyen como residuo de riesgo biológico.

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 procede

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

Los sujetos se supervisarán durante 60 meses después de la infusión de CTX120 de acuerdo con el protocolo clínico. Una vez completado el estudio de tratamiento, los sujetos se incluirán en un estudio separado de seguimiento a largo plazo para la supervisión postratamiento durante un total de 15 años. Además, las células CTX120 solo pueden sobrevivir ex vivo en condiciones de cultivo celular especiales. Por lo tanto, no se esperan efectos no deseados sobre el medio ambiente.