

**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/24/06
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	13/02/2024
d) Título del proyecto:	Un estudio de fase I que evalúa SC291, un tratamiento con células T-CAR alogénicas hipoinmunes dirigido a CD19, en neoplasias malignas de linfocitos B recurrentes o resistentes al tratamiento (ARDENT).
e) Período propuesto para la liberación:	Del 01/05/2023 al 31/12/2027

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Sana Biotechnology, Inc. 188 East Blaine Street Suite 400 Seattle, WA 98102 Estados Unidos
-------------------------------------	--

**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 modificados genéticamente
- 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) <span style="margin-left: 20px;">Linfocitos T humanos</span>	
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>SC291 es un producto de linfocitos T alogénico, genéticamente modificado, hipoinmune, derivado de células T CD8+ y CD4+ de donantes sanos, que se transduce mediante un vector lentiviral para incorporar secuencias genéticas para sobreexpresar CD47 y expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido a CD19, y editado con un sistema de nucleasa CRISPR/Cas para alterar los genes de la constante alfa del receptor de linfocitos T (TRAC), la microglobulina beta-2 (B2M) y el transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CIITA). SC291 se vuelve "hipoinmune" mediante la alteración de HLA Clase I y II junto con la sobreexpresión de CD47.</p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p style="margin-left: 40px;">Los linfocitos T humanos parentales son intrínsecamente estables desde el punto de vista genético, el material genético insertado se integra de forma estable y no puede replicarse.</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 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 (X)
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación: B/./././...	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>- Estado miembro de la notificación: EE. UU., Australia</p> <p>Número de la notificación: EE. UU.: IND 28992 Australia: CT-2023-CTN-00510-1</p>	

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

No se espera ningún impacto medioambiental por la administración de SC291 a los sujetos del estudio clínico SC291-101. Los linfocitos T CAR SC291 se limitan a pacientes tratados en medioambientes hospitalarios en condiciones de aplicación seguras, y los pacientes tratados no liberan linfocitos T CAR al medioambiente.

SC291 es un producto hipoinmunogénico de linfocitos T alogénicos, modificados genéticamente, derivado de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> de donantes, que han sido modificados para expresar un receptor antigénico quimérico anti-CD19 (CD19CAR). SC291 se transduce mediante un vector lentiviral de replicación deficiente para integrar secuencias genéticas para la sobreexpresión de CD47 y el CD19CAR. SC291 también está modificado genéticamente para alterar la función de los genes constante alfa del receptor de linfocitos T (TRAC), beta-2-microglobulina (B2M) y el transactivador del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (CIITA).

Los linfocitos T CAR no son viables fuera del cuerpo del paciente. En caso de que los linfocitos queden expuestos al medioambiente, por ejemplo, al ser liberados accidentalmente de su contenedor, no serían viables, ya que solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular. Por lo tanto, se considera insignificante el riesgo medioambiental derivado de la eliminación inadecuada de los residuos o del producto no utilizado o de la diseminación accidental durante la manipulación del producto. Además, y por las mismas razones, es poco probable una excreción de producto vivo o de su progenie por parte 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 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) <b>Humano</b>	
Otros, (especifíquense):	

**2. Nombre**

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

**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  N/A para 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  N/A para células humanas

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

Sí  No  N/A para 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): N/A para 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 células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos, obtenidas mediante un procedimiento estándar de leucaféresis. Los donantes se someten a pruebas virales de conformidad con los requisitos actuales de la FDA y la UE.

**8.** Información sobre reproducción

N/A para células humanas

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  Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

**9.** Capacidad de supervivencia

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"/>
otras (especifíquense) <i>N/A para células humanas</i>		
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia		
Los linfocitos T humanos requieren controles y condiciones fisicoquímicas y ambientales especiales para sobrevivir. Fuera del huésped (cuerpo humano) y debido a la falta de condiciones adecuadas, las células no sobrevivirán.		

**10. a) Vías de diseminación**

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No se espera ninguna diseminación en el medioambiente debido a la rápida inactivación y a la falta de una vía de entrada natural en el organismo.

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

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No se espera diseminación en el medioambiente debido a su rápida inactivación y a la falta de una vía de entrada natural en el organismo.

**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 checked="" 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**

SC291 se transduce mediante un vector lentiviral de replicación deficiente para integrar secuencias genéticas para la sobreexpresión de CD47 y el CD19CAR. SC291 también está modificado genéticamente para alterar la función de los genes constante alfa del receptor de linfocitos T (TRAC), beta-2-microglobulina (B2M) y el transactivador del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (CIITA).

Mediante (i) la sobreexpresión de CD47 para bloquear la inmunidad innata del huésped, (ii) la anulación de la función HLA Clase I/II mediante la alteración de B2M y CIITA para prevenir la inmunidad adaptativa del huésped; y (iii) la alteración de TRAC para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), las células SC291 están diseñadas para eludir potencialmente el sistema inmunitario adaptativo e innato del huésped. El CD19CAR expresado por los linfocitos T media en la eliminación de las células tumorales que expresan CD19.

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

Sí  No

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  No

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

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

**b) Identidad del vector:** El vector lentiviral (LVV) CD47-CD19CAR es un nuevo vector pseudotipado LVV autoinactivable (SIN) con una envoltura de glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G).



c) Gama de organismos huéspedes del vector: **Vector pseudotipado VSV-G, con una amplia gama de huéspedes con capacidad para transducir diferentes células de mamíferos.**

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

Sí  No

Resistencia a los antibióticos  (No)

Otras, (especifíquense) **Tras la transducción del vector, la presencia de la secuencia transgénica puede identificarse mediante ddPCR y citometría de flujo.**

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

e) Fragmentos constituyentes del vector: **El vector es un LVV pseudotipado incompetente para la replicación SIN con una envoltura de glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Este vector incluye un transgén para la expresión tanto de CD47 como de un receptor de antígeno quimérico dirigido a CD19.**

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**

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación? **No aplicable**

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Elemento genómico	Función
5' LTR	Transcripción inversa e integración del genoma del LVV
Señal de empaquetado del VIH	Empaquetado del genoma del LVV
dGag	Empaquetado del genoma del LVV
dEnv	Empaquetado del genoma del LVV
RRE	Empaquetado del genoma del LVV
cPPT/CTS	Transcripción inversa del genoma del LVV
Transgén CD47-CD19 CAR	Protección frente a la respuesta inmunitaria innata; reconocimiento del antígeno CD19 y actividad antitumoral
WPRE	Mejora postranscripcional de la expresión transgénica. Las mutaciones anulan la posible actividad oncogénica
3' LTR	Transcripción inversa e integración del genoma del LVV

Abreviaturas: CAR, receptor de antígeno quimérico; CD19, grupo de factor de diferenciación 19; CD47, grupo de factor de diferenciación 47; cPPT/CTS, secuencia de terminación central/tracto de polipurina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; LTR, repetición de terminal larga; RER, elemento de respuesta a Rev; WPRE, elemento regulador posttranscripcional del virus de la hepatitis de Woodchuck

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

Todas las secuencias del transgén CAR son de origen humano, excepto el scFv para anti-CD19, que es de origen murino. Todos los componentes se enumeran más arriba en la sección C.6.(a).

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

Consulte la sección C.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 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): Mamífero
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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

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

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input checked="" 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 checked="" 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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Dado que el vector lentiviral SIN se integra en el genoma del huésped, las secuencias transgénicas de CD19CAR/CD47 se integran de forma estable en el ADN de los linfocitos T. Se han realizado estudios sobre la estabilidad genética relacionados con los procesos de modificación génica *TRAC*, *B2M* y *CIITA* para garantizar la estabilidad genética. En general, el OMG se considera genéticamente estable.

## 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		
No aplicable a linfocitos T humanos. El vector lentiviral utilizado para fabricar SC291 es SIN y deficiente en replicación. Los transgenes insertados en el vector lentiviral no codifican factores de patogenicidad, secuencias codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistencia a los antibióticos ni otras inserciones potencialmente peligrosas.		

## 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Las células transducidas con el vector lentiviral no se liberan al medioambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas. La citometría de flujo y la reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (ddPCR) se utilizan para el análisis de identidad del producto farmacológico.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La integración del transgén en las células transducidas se confirma mediante ddPCR.

La identidad del transgén se determina mediante citometría de flujo en células transducidas. Asimismo, la alteración de los genes CIITA y B2M mediante CRISPR/Cas también se determina mediante citometría de flujo.

**F. Información sobre la liberación**

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

El OMG se administrará por vía intravenosa a los sujetos inscritos en el estudio clínico y se administrará a sujetos para el tratamiento de neoplastias de linfocitos B. El OMG es un medicamento celular en investigación que administra directamente a los pacientes y, por lo tanto, no está destinado a ser liberado al medio ambiente. La administración del OMG no tendrá impacto ambiental.

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Fundación Jiménez Díaz, Av. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid  Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona  Hospital Universitari I Politènic La Fe, Avinguda Fernando Abril Martorell, 106 46026 Valencia  Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Paseo De San Vicente 58-182, 37007 Salamanca  Clínica Universidad de Navarra, Avenida Pio XII, 36., 31008 Pamplona (Navarre).  Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda Cordoba s/n, 28041 Madrid  Institut Català d'Oncologia (ICO)- L'Hospitalet, Av Granvia de L'Hospitalet n° 199- 203, L'Hospitalet del Llobregat, 08908, Barcelona
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): No aplicable  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 aplicable
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: El OMG se administrará por vía intravenosa a los sujetos del estudio a una dosis no superior a $400 \times 10^6$ linfocitos T CAR+.
--

b. Duración de la operación: La administración durará hasta 30 minutos.

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El personal del centro clínico recibirá formación sobre la manipulación, administración y descongelación del OMG. Toda manipulación de SC291 se llevará a cabo bajo el nivel de contención de riesgo biológico apropiado. Antes y durante la administración, el OMG está contenido y solo tendrá acceso a él el personal pertinente del centro clínico. La administración la efectuarán a cargo de profesionales de la salud experimentados, debidamente formados en procedimientos y normas de higiene relacionados con la seguridad y la manipulación de materiales infecciosos. SC291 contiene linfocitos T humanos alogénicos, por lo que los profesionales de la salud deben tomar precauciones para evitar la transmisión de infecciones de sanguíneas. Cualquier material parcialmente utilizado o sin utilizar y cualquier material que haya entrado en contacto con SC291 debe eliminarse de acuerdo con la política de eliminación de riesgos biológicos de la institución.

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

El medicamento en investigación, SC291, se almacena a  $<-150\text{ }^{\circ}\text{C}$  en la fase de vapor de nitrógeno líquido ( $\text{LN}_2$ ) hasta que se descongela para su preparación y administración al sujeto. La administración se realizará en condiciones ambientales en interiores.

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

No aplicable.



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

Las células SC291 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo/laboratorio

**1. Nombre del organismo diana (si procede)**

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

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

Se espera que el OMG tenga un efecto terapéutico en pacientes con neoplasias de linfocitos B.
---

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

No se espera ninguno.
-----------------------

**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
---------

**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 es aplicable, los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo/laboratorio.

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: <b>Muy improbable. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo/laboratorio y no hay lentivirus competentes para la replicación en el producto celular.</b>
b) De otros organismos al OMG: <b>Muy improbable.</b>
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: <b>No es aplicable.</b>

**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.)**

<b>No se han realizado estudios de este tipo.</b>
---

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

<b>Ninguno.</b>
-----------------

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la infusión se someterá a los sujetos a pruebas farmacocinéticas de linfocitos T CAR (OMG) según el calendario que se define en el protocolo, así como a varias evaluaciones adicionales de seguridad y eficacia.

### 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.

### 5. Duración del seguimiento

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

### 6. Frecuencia del seguimiento

Los sujetos serán evaluados los días 1, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 21, 28, así como los meses 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 15, 18, 21, 24. Una vez finalizado el estudio al final del año 2 se inscribirá a los sujetos en un protocolo independiente de seguimiento a largo plazo para la supervisión continua de la seguridad y la supervivencia durante un máximo de 15 años (o según lo exijan los requisitos normativos locales) a partir del tratamiento con SC291.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El investigador es responsable de las instrucciones y la formación del personal del centro. El personal clínico que participe en el ensayo recibirá formación sobre los procedimientos y las medidas que deben adoptarse en caso de propagación inesperada/liberación accidental. Además, el lugar de la administración de los OMG se limpiará de acuerdo con los métodos de limpieza estándar para la manipulación de materiales biológicos peligrosos.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno.

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

En el lugar de la administración del OMG se generan los siguientes residuos: viales que contienen residuos de los linfocitos T humanos modificados genéticamente, tubos, guantes, toallas de papel, agujas, jeringuillas, bolas de algodón, adhesivos secos y ropa desechable. Los objetos punzantes (agujas, etc.) se almacenarán en distintos contenedores específicos debidamente etiquetados. Los desechos y residuos generados durante la manipulación del MEI son mínimos para este tipo de procedimiento.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Los procedimientos operativos estándar para la eliminación en la instalación médica serán coherentes con la orientación que se da en el Manual de Bioseguridad en el Laboratorio de la OMS, 3.<sup>a</sup> edición (2004) para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en contenedores para objetos punzantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o incineración, ya sea dentro o fuera del centro, de acuerdo con las directrices institucionales locales para la manipulación de materiales con riesgo biológico potencial.

## 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 inesperada se considera muy bajo, ya que el OMG no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano. La aplicación del OMG a los pacientes se realizará en áreas adecuadas y confinadas dentro del respectivo centro clínico. Las instrucciones para el transporte, la manipulación y la eliminación se definen para el material del ensayo clínico en un documento aparte. Las personas que participen en el ensayo clínico recibirán formación sobre los procedimientos y las medidas que deben adoptarse en caso de propagación inesperada o liberación accidental.

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

Consulte la sección J.1.

### 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, ya que las células SC291 no pueden sobrevivir fuera del organismo/en condiciones de laboratorio.

### 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 ensayo clínico serán objeto de seguimiento periódico. El personal que manipule el MEI tendrá que seguir las instrucciones de manipulación y las medidas de protección que se establecen en las instrucciones

escritas para el Ensayo Clínico y seguir las normas del hospital (por ejemplo, necesidad de llevar ropa específica, guantes y mascarilla quirúrgica, y seguir los procedimientos estándar de desinfección). Además, las células SC291 solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular. Por lo tanto, no se esperan efectos indeseables para el medioambiente.