

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/25/14
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 10Abril2025
d) Título del proyecto: Estudio de fase I, abierto y con un solo grupo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia preliminar de obe-cel en participantes con formas progresivas refractarias de esclerosis múltiple.
e) Período propuesto para la liberación: Inicio: junio de 2025 Fin: febrero de 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Autolus Limited UK, 191 Wood Lane, White City, London, W12 7FP, United Kingdom

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)	
Linfocitos T (Animalia, Chordata, Mammalia).	
b) Identidad del OMG (género y especie) <i>Obe-cel</i> (también conocido como AUTO1) <i>Homo; H. Sapiens</i>	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
<p>El OMG consiste en linfocitos T autólogos modificados genéticamente <i>ex vivo</i> con un vector lentivírico para que expresen un innovador receptor quimérico para el antígeno (CAR) de segunda generación que actúa sobre CD19 con un endodominio 4-1BB y CD3-ζ (linfocitos T-CAR CD19).</p> <p>Los linfocitos T se transducen mediante un vector lentivírico autoinactivante (SIN) de tercera generación (LV18970) que carece de secuencias codificantes víricas que puedan dar lugar a lentivirus con capacidad de replicación o péptidos inmunógenos. Carece de secuencias potenciadoras-promotoras lentivíricas que se sabe que participan en la mutagénesis por inserción de retrovirus y vectores derivados.</p> <p>Las células autólogas transducidas con lentivirus están diseñadas para que expresen un CAR y el producto no contiene el virus intacto. El vector lentivírico se fabrica siguiendo las BPF y en el proceso se incluye el análisis de lentivirus con capacidad de replicación (RCL) tanto en el vector como en las células de final de producción (CFP) como parte de los ensayos de liberación para demostrar la ausencia de virus con capacidad de replicación. El OMG también se analiza para comprobar la presencia de RCL como parte de la estrategia de control para la liberación del producto farmacéutico. Además, debido a que los linfocitos T fuera del cuerpo humano son lábiles, el OMG no puede sobrevivir ni persistir en las superficies medioambientales.</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

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: [España](#)
- Número de la notificación: [B/ES/20/16](#), [B/ES/23/26](#), [B/ES/23/33](#)

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: [Reino Unido y EE. UU.](#)
- Número de la notificación: [GM3297/17.1a](#) y [No procede^a](#)

Nota:

- a En los EE. UU., las terapias génicas que consisten en células humanas modificadas genéticamente se consideran sustancias que «se producen de forma natural en el medioambiente» porque estas células tienen requisitos nutricionales estrictos para poder sobrevivir y replicarse y, por lo tanto, no son viables en el medioambiente y se degradan formando compuestos naturales (Guía de la FDA para la industria «Determinación de la necesidad y el contenido de las evaluaciones ambientales para terapias génicas, vacunas vectorizadas y productos víricos o microbianos recombinantes relacionados», 21 CFR 25.31(c)).

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

Obe-cel se elabora a partir de una muestra enriquecida en linfocitos T autólogos que se transducen con un vector lentivírico para que expresen un innovador CAR de segunda generación que actúa sobre CD19 con un endodominio 4-1BB y CD3-ζ (linfocitos T-CAR anti-CD19).

Los linfocitos T-CAR se comercializan en la UE desde 2018 (p. ej. Kymriah®, Yescarta®, Tecartus®, Breyanzi®, Carvykti®, Abecma®) y han sido objeto de investigación clínica durante más de una década. Por lo tanto, existe una amplia experiencia clínica en la manipulación y eliminación seguras de estas terapias celulares suministradas en forma de dispersión para infusión en bolsas de infusión para uso terapéutico. Las células humanas modificadas genéticamente tienen requisitos nutricionales estrictos para su supervivencia y replicación y, por lo tanto, no son viables en el medioambiente y se degradan formando compuestos naturales.

No se espera un impacto medioambiental, ya que el OMG consiste en linfocitos T autólogos transducidos *ex vivo* que se administran mediante infusión por vía

intravenosa al paciente. El lentivirus se ha optimizado y diseñado para que presente una replicación deficiente. El vector lentivírico y las células al final de la producción se evalúan para comprobar la presencia de lentivirus con capacidad de replicación (RCL) y hasta la fecha no se han detectado RCL en el material elaborado para ensayos clínicos. Estos datos indican un riesgo insignificante de replicación en caso de propagación ambiental del OMG.

Los pacientes que hayan recibido el tratamiento con obe-cel no podrán donar sangre y, por lo tanto, la liberación solo puede producirse a través de cortes o derrames accidentales.

La transmisión accidental de muestras biológicas que contienen OMG (p. ej., sangre o médula ósea) hace que el sistema inmunitario de la persona contaminada reconozca las células ajenas y estimule su erradicación. Si la sangre del receptor accidental se infecta y tiene un HLA totalmente idéntico al de las células inmunitarias del donante, existe una posibilidad remota de que las células transducidas del donante no se detecten.

Los linfocitos T son sumamente lábiles y no pueden sobrevivir en las superficies medioambientales. Los centros que participarán en el ensayo clínico cuentan con procedimientos de gestión sanitaria/bioseguridad y con personal cualificado en la atención a pacientes y la manipulación segura de OMG, lo que en última instancia reduce el riesgo de exposición a peligros biológicos. En general, los linfocitos T modificados transducidos con un lentivirus que codifica un CAR, diseñados como medicamento en investigación personalizado, representan un riesgo extremadamente bajo para los seres humanos del entorno cercano y el medioambiente. Por lo tanto, el posible riesgo para el medioambiente se considera insignificante.

El promotor no tiene conocimiento de ningún riesgo asociado a la liberación de linfocitos T autólogos al medioambiente.

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) <i>Chordata, Mammalia</i>	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

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

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

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

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

Sí

No

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): [No procede para células humanas](#)

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

[No procede para células humanas](#)

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

5. b) Técnicas de identificación

Pruebas serológicas

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 consiste en linfocitos T autólogos modificados genéticamente ex vivo con un vector lentivírico autoinactivante que carece de secuencias codificantes víricas que pudieran dar lugar a lentivirus con capacidad de replicación.

Las células no son patógenas y no sobreviven, persisten ni se replican fuera del organismo hospedador autólogo a menos que se apliquen condiciones de laboratorio y medios de cultivo especiales.

Para la donación/recogida de células y tejido sanguíneo, a los participantes se les harán pruebas de detección de enfermedades infecciosas (VIH, VHB, VHC, HTLV-1 y otras según los requisitos locales) en la selección (en los 30 días previos a la leucaféresis) y de nuevo el día de la leucaféresis (o no más de 7 días después de la leucaféresis).

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No procede para células humanas
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede para células humanas
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/> No procede
d) Factores que afectan a la reproducción: No procede

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"/>
ix) otras (especifíquense) No procede
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Las células sanguíneas humanas no pueden sobrevivir fuera del respectivo huésped humano (autólogo) a menos que se apliquen condiciones de laboratorio y medios de crecimiento especiales.

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transferirse al mismo individuo o entre individuos mediante infusión intravenosa. Las células sanguíneas no se pueden diseminar en el medioambiente.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En el caso de transferencia entre individuos, la respuesta inmunitaria del receptor, a menos que se suprima intencionalmente, eliminaría los linfocitos T transferidos.

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 procede.

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 modo de acción previsto de los linfocitos T-CAR conlleva la respuesta fisiológica de los linfocitos T a su antígeno afín, lo que significa la erradicación mediada por la diana farmacológica de las células que expresan esa diana, así como la liberación de citocinas proinflamatorias. La erradicación de las células y la liberación de citocinas están mediadas por la activación de la cascada de transducción de señales a través del receptor quimérico para el antígeno cuando este reconoce las células que expresan los antígenos y se une a estas.

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 lentivírico del VIH-1 de replicación deficiente de tercera generación (c)	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: VSV-G seudotipado y, por lo tanto, con la capacidad de transducir distintas células de mamífero que no se dividen	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense) Citometría de flujo para detectar la expresión del CAR CD19 en células transducidas	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No procede	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El genoma del vector lentivírico consta de lo siguiente:	
<ul style="list-style-type: none"> • LTR 5' truncada del VIH, donde se ha eliminado la región U3, actividad promotora para todo el genoma. • Señal de encapsidación (ψ) del VIH-1 • Elemento sensible a Rev (RRE), que permite la transferencia de ARNm inversamente dependiente desde el núcleo hasta el citoplasma • Tracto polipurínico central, que mejora la importación al núcleo de ADNc y, por lo tanto, la integración en el genoma de los linfocitos T • Promotor de la fosfoglicerato cinasa 1 humana (hPGK) para inducir la expresión del CAR • CAR CD19 (CAT), transgén del CAR • Elemento de respuesta postranscripcional de marmota modificado (ΔWPRES), potenciador de la expresión • LTR 3', que contiene una eliminación autoinactivante en la región U3. 	
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
- v) infección
- vi) otros, (especifiquense) [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, (especifiquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

[Un CAR dirigido contra CD19.](#)

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

Las regiones del fragmento de inserción descrito a continuación están flanqueadas por elementos de control transcripcional, repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3' y señal de encapsidación del lentivirus:

- Fragmento de inserción de AUTO1: un CAR que actúa sobre CD19
- LTR 5' y LTR 3' del VIH-1 (que contiene la eliminación autoinactivante), secuencia de encapsidación que responde a Rev (RRE) y tracto polipurínico central (cPPT). La expresión del CAR está inducida por el promotor de la PGK1 humana.
La expresión se ve potenciada por un elemento de respuesta postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota modificado (Δ WPRE).
- El fragmento variable monocatenario procede de un anticuerpo monoclonal murino contra CD19.
- La región transmembranaria procede de dominios transmembranarios y endodominios de CD8 humano, 4-1BB humano y CD3- ζ humano

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

Elementos del vector lentivírico (descritos en la sección 6(b)): facilitan la incorporación e integración lentivírica de las secuencias de interés, como el transgén del CAR.

Elementos de regulación (WPRE, promotor de la PGK1, descritos en la sección 6(b)): inducen y potencian la expresión del transgén del CAR.

Transgén quimérico: El transgén insertado incluye el promotor transcripcional que induce la transcripción del transgén del CAR. El transgén se transcribe a ARNm y la proteína resultante se expresa en la superficie del linfocito T. El fragmento variable monocatenario expresa el CAR como proteína monocatenaria que reconoce antígenos de interés sobre los que actúa de manera específica.

- Región transmembranaria: La región transmembranaria une el dominio de unión monocatenario del CAR para anclarse a la membrana celular.
- Endodominios: regiones intracelulares del CAR que están diseñadas para activar los linfocitos T después de haberse unido al antígeno (diana farmacológica). Los endodominios enumerados en la sección 6(b) se diseñaron para promover la proliferación de los linfocitos T, el aumento de la actividad citocínica, la persistencia y la citotoxicidad para contribuir a la producción de efectos antitumorales.

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 checked="" 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 (especifiquense)	

2. Nombre completo

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

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

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 Los pacientes reciben linfocitos T autólogos modificados genéticamente y las tasas de supervivencia son similares a las de los linfocitos T autólogos que no han sido modificados.		
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: Se cree que la tasa de reproducción del OMG y la de los linfocitos T no modificados es la misma.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El OMG y los linfocitos T no modificados no contienen partículas víricas ni RCL y, por lo tanto, la diseminación estaría restringida.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: No se cree que el OMG sea patógeno.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La secuencia del ADN del CAR contra CD19 es parte integral del ADN del huésped. Los linfocitos T modificados genéticamente expresan de forma estable los transgenes, pero actualmente se necesitan más datos obtenidos en personas para abordar esto.

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		
El vector lentivírico de replicación deficiente se integra como un provirus en el genoma de los linfocitos T. Dada la ausencia de los otros elementos necesarios para la transducción lentivírica y la posterior replicación, no hay riesgo de que se produzcan partículas víricas. Los transgenes de interés no contienen ningún otro fragmento de inserción peligroso.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El seguimiento de los pacientes para detectar la persistencia del CAR se realizará mediante técnicas habituales de análisis celular por citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad de las células que expresan el CAR se determinará mediante técnicas habituales de análisis celular por citometría de flujo con un reactivo de detección específico.

F. Información sobre la liberación

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

Evaluar la tolerabilidad y el perfil de seguridad de obe-cel en participantes con formas progresivas refractarias de esclerosis múltiple (EMP).

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): <u>Centro 1:</u> Hospital Universitario Vall d'Hebron. Psg. Vall d'Hebron 119-129, Barcelona, CP 08035 <u>Centro 2:</u> Hospital Universitari i Politecnic La Fe de Valencia. Av. Fernando Abril Martorell, 106, 46026, València
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede (aplicación de terapia génica)
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La dosis administrada a cada paciente es la siguiente: <ul style="list-style-type: none">- Dosis única prevista de 100×10^6 ($\pm 25\%$) linfocitos T-CAR CD19 (obe-cel) mediante infusión intravenosa el día 1 en el caso de los primeros 3 participantes- Las cohortes adicionales de participantes (de 3 a 6 participantes cada una) podrán recibir la misma dosis (100×10^6 [$\pm 25\%$]), una dosis mayor (200×10^6 [$\pm 25\%$] o, posteriormente, 400×10^6 [$\pm 25\%$]) o una dosis menor (50×10^6 [$\pm 25\%$]) de linfocitos T-CAR contra CD19 según el criterio del promotor en consulta con el Comité de Revisión de la Seguridad (CRS). Se prevé reclutar a aproximadamente 18 pacientes en todo el mundo, de los cuales 4 ó 5 pacientes en España.

b. Duración de la operación: 3 días hasta un máximo de 10 días.

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

Las células CAR T criopreservadas se transportan en una bolsa de congelación especializada hasta la cama del paciente, a quien se le administra el medicamento en una sala aislada. Después de la descongelación, las células CAR T se administran al paciente por vía intravenosa a través de una vía venosa central (o una vía venosa periférica gruesa apropiada para hemoderivados), ya sea mediante gravedad asistida si se infunde todo el contenido de una bolsa o mediante una jeringa (inyección lenta). Después de la infusión, el tubo, la bolsa y la jeringa se embalan, sellan y destruyen de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo para materiales con peligro biológico en los centros del ensayo clínico aprobados respecto a materiales contaminados. Después de la infusión de obe-cel, se mantendrá a los pacientes en observación como pacientes hospitalizados, durante 10 días, o durante más tiempo si fuera necesario, para su monitorización y tratamiento.

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

Entorno hospitalario: las actividades se llevan a cabo en un hospital.

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

En la actualidad hay 2 estudios en curso patrocinados por Autolus en los que se evalúa obe-cel en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B) y otras neoplasias malignas de linfocitos B, y 1 estudio en pacientes que presentan una enfermedad autoinmunitaria (lupus eritematoso sistémico; LES).

Además, hay 3 estudios de fase I puestos en marcha por iniciativa de un investigador: CARPALL (NCT02443831) (Ghorshian Sara, et al. 2019) , ALLCAR19 (NCT02935257) (Roddie et al 2021; Roddie Claire Roddie et al. 2022), y CAROUSEL (NCT04443829) (Roddie C, et al 2022)

Los 3 estudios patrocinados por Autolus son los siguientes:

- Estudio de fase Ib AUTO1-PY1 en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria (r/r) y linfoma no hodgkiniano (LNH-B) de linfocitos B r/r (NCT06173518).
- Estudio de fase I AUTO1-SL1 en pacientes con LES refractario grave (CARLYSE; NCT06333483).
- Estudio de fase Ib/II AUTO1-AL1 (FELIX) en pacientes adultos con LLA-B r/r (EudraCT 2019-001937-16, NCT04404660).

La parte de fase II del estudio FELIX es el estudio fundamental para lograr la autorización de comercialización de obe-cel que constituyó la base de la aprobación por parte de la FDA con el nombre comercial Aucatzyl®. Las revisiones de la solicitud de autorización de comercialización están en curso en el Reino Unido y la

UE por parte de la MHRA y la EMA, respectivamente.

Al momento de la preparación de este documento, no se ha detectado ningún lentivirus competente para replicación (RCL) en el material desarrollado para estos ensayos clínicos.

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):	<i>Primates</i>
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	<i>Homo</i>
iv) Especie:	<i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:	
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	
viii) Patovar:	
ix) Nombre vulgar:	<i>Humano</i>

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

No procede porque no cabe esperar que los linfocitos T modificados genéticamente sobrevivan fuera del cuerpo humano. Si los linfocitos T modificados se transfirieran por accidente a otro ser humano, lo más probable es que el sistema inmunitario reconociera los linfocitos T como ajenos y los erradicara.

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

Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano ni en otros organismos. La contaminación cruzada con otras especies es muy poco probable.

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

Los pacientes que hayan recibido el tratamiento no podrán donar sangre. Por lo tanto, el OMG no se puede transmitir a otras personas a través de una infusión. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y, salvo a

través de una infusión, no pueden diseminarse al medioambiente.

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

i) Orden y taxón superior (animales):	No procede
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:	Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano ni en otros organismos.
b) De otros organismos al OMG:	Según la respuesta proporcionada a la pregunta G.5, es muy improbable.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:	La transferencia de linfocitos T modificados genéticamente tiene como objetivo el tratamiento de participantes con formas progresivas refractarias de esclerosis múltiple (EM). Existe el riesgo de que se produzca un episodio de recombinación durante la producción del vector que dé como resultado un lentivirus con capacidad de replicación (RCL), que puede ser patógeno en personas. El vector utilizado para la producción de obe-cel es de replicación deficiente; se produce mediante un diseño dividido en 4 plásmidos para reducir el riesgo de LCR. La homología entre plásmidos se minimiza para reducir los riesgos de recombinación. Un vector de transferencia autoinactivante reduce aún más los riesgos. Además, todos los lotes de vectores se analizan para comprobar la presencia de RCL antes de la liberación mediante un ensayo con una elevada sensibilidad en la detección de la transcriptasa

inversa. Por lo tanto, se considera que este riesgo es extremadamente bajo.

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

No se han realizado simulaciones adicionales en el entorno natural.

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

No procede para linfocitos T humanos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Citometría de flujo para detectar las células transducidas.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Si se produce una liberación accidental de sangre, se puede realizar una citometría de flujo con la sangre del receptor accidental para evaluar la posible presencia del medicamento.

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

Citometría de flujo, cuando corresponda para determinadas especies, por ejemplo, seres humanos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

La duración del seguimiento será de hasta 15 años tras el último tratamiento con el OMG.

6. Frecuencia del seguimiento

4 visitas durante 1 mes desde la visita de selección hasta la infusión de obe-cel (día 1), seguidas de visitas los días 3, 6, 8, 10, 15, 22, 25 y 28 después de la infusión de obe-cel, luego mensualmente hasta el mes 12, luego cada 3 meses hasta el mes 24 y luego cada 6 meses hasta que el último participante del estudio haya completado su visita del mes 24.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No se requieren procedimientos específicos después de la liberación; con los procedimientos habituales de gestión clínica institucional basta.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Entre los residuos se incluyen artículos como conjuntos de catéteres, tubos y jeringas utilizados para la administración del tratamiento que contiene OMG, bolsas de infusión vacías que contenían el producto farmacéutico, cualquier apósito para heridas y materiales utilizados para la recogida de muestras biológicas (p. ej., sangre, biopsias, etc.). Se calcula que la cantidad de estos residuos por paciente es inferior a 1 kg.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos que pudieran contener OMG se han de eliminar como residuos biosanitarios para su incineración de acuerdo con los procedimientos habituales del centro y de conformidad con la normativa nacional en materia de residuos.

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 propagación accidental del OMG es muy bajo, ya que se hará un control riguroso del OMG para su liberación directa al paciente receptor. Toda exposición accidental se ha de notificar a un profesional sanitario de acuerdo con los requisitos locales. Durante la selección y cualificación de los centros, Autolus verificó que hay instaurados procedimientos locales para derrames accidentales y propagación accidental. En caso de incidentes (p. ej., derrames), la semivida de AUTO1 en condiciones ambientales normales es muy corta y el producto puede inactivarse fácilmente mediante la aplicación de material absorbente, que luego se sumerge en etanol al 70 % u otro desinfectante eficaz de amplio espectro. Al limpiar los derrames, se han de usar los equipos de protección individual adecuados (ropa, guantes, gafas de seguridad).

La exposición personal, como el contacto con la piel, las salpicaduras en los ojos y los pinchazos con agujas, se han de tratar de acuerdo con los protocolos habituales del centro para incidentes de exposición:

- Contacto con la piel: La piel expuesta se ha de lavar inmediatamente con jabón y limpiar a fondo con una gasa empapada en lejía diluida (solución de Dakin al 5 %) o enjuague de peróxido de hidrógeno al 3 %.
- Salpicadura en los ojos: Los ojos afectados se han de enjuagar con agua abundante o solución para lavado de ojos durante al menos 15 minutos manteniendo los párpados abiertos.
- Pinchazo con aguja: Se ha de forzar el sangrado de la herida y, a continuación, lavar bien la zona con agua y jabón.

Estos protocolos requieren desinfección y limpieza inmediatas. Los residuos resultantes de accidentes se tratarán según se indica en la sección I.3(b).

--

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

El personal del estudio seguirá los procedimientos habituales del centro para derrames o exposiciones accidentales (véase también 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 procede.

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

No procede.
