

**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/25/24
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	14/08/2025
d) Título del proyecto:	Estudio CALiPSO-1: Estudio de CNTY-101, un producto de linfocitos iNK-CAR dirigidos a CD19, en participantes con enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos B resistentes al tratamiento
e) Período propuesto para la liberación:	Del 26/03/2025 al 29/08/2040

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Century Therapeutics, Inc. 25 N 38 th St, 11 th Floor Filadelfia, PA 19104 Estados Unidos
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒ Humano

- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
b) Identidad del OMG (género y especie) Género: Homo Especie: Homo Sapiens CNTY-101 consiste en linfocitos citolíticos naturales (NK) derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) modificadas genéticamente <i>ex vivo</i> que expresan: un CAR (receptor de antígeno quimérico) dirigido anti-CD19, antígeno leucocitario humano (HLA)-E, interleucina 15 (IL-15) secretable y una variante corta del receptor del factor de crecimiento epidérmico (sEGFR) que contiene el epítipo de unión al cetuximab. La expresión de las clases I y II de HLA (HLA-I y HLA-II) se ha interrumpido mediante la edición del genoma en la beta-2-microglobulina (β2M) y del transactivador de clase II (CIITA), respectivamente.	

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

Se ha modificado el genoma de CNTY-101 con la tecnología de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR) mediadas por reparación dirigida por homología (HDR). La HDR se realizó ex vivo una vez mediante tres rondas consecutivas de transfección y electroporación con el ADN plasmídico purificado y las ribonucleoproteínas (RNP) recombinantes Cpf1 ultra/gRNA específicas de un único locus diana (el transactivador de clase II (CIITA), el sitio de integración del virus adenoasociado 1 (AAVS1) o la microglobulina beta 2 ($\beta 2M$)), lo que resultó en la expresión de los siguientes transgenes: un receptor quimérico dirigido contra CD19 (CAR-CD19), IL-15 secretable, HLA-E, y una variante de sEGFR que contiene el epítipo de unión de cetuximab. La inserción dirigida de transgenes en los locus de $\beta 2M$ y CIITA provoca la interrupción de las secuencias codificantes y evita la traducción de la secuencia de longitud completa. La inserción de un transgén en el locus de AAVS1 no provoca ninguna alteración de la secuencia codificante. Tras la ingeniería genética, se generó un banco de células para su uso en la fabricación de lotes de productos CNTY-101. No se realiza ninguna edición genómica adicional en parte de la fabricación regular de CNTY-101 del banco de células.

Tanto el banco de células como CNTY-101 se someten a amplios estudios de evaluación genómica y pruebas de seguridad de control de calidad para garantizar la estabilidad genética de los linfocitos citolíticos naturales (NK) derivados de iPSC humanas.

- Los estudios de evaluación del genoma que utilizan técnicas de biología molecular comunes como de múltiples métodos ortogonales, sin sesgo y de genoma completo demostraron 1) la eliminación de componentes residuales de edición del genoma (es decir, plásmido, nucleasa y ARNg); 2) las inserciones del transgén integral en los loci diana; 3) la ausencia de transgén fuera de diana y la inserción de la secuencia principal del plásmido; 4) la ausencia de reordenamientos cromosómicos (es decir, variantes estructurales) asociados a eventos de edición del genoma. Además, se estudió y evaluó la acumulación de variantes (es decir, pequeñas, número de copias y variantes estructurales) durante el desarrollo y la fabricación de líneas celulares para determinar el riesgo potencial para la seguridad de los pacientes, y se realizaron estudios para demostrar la falta de proliferación celular no regulada, desdiferenciación y tumorigenicidad. En estos estudios, CNTY-101 no provocó una proliferación celular descontrolada, ni desdiferenciación, ni mostró signos de potencial tumorigénico. En resumen, el riesgo de transformación maligna de las células CNTY-101 debido a la inestabilidad del genoma se considera bajo.
- Las pruebas de seguridad de control de calidad incluyen el análisis de cariotipado, que demuestra la ausencia de reordenamiento cromosómico asociado al proceso de edición del genoma.

En resumen, no se considera que las modificaciones genéticas realizadas mediante CRISPR mediadas por HDR tengan un impacto adverso en la estabilidad genética de los linfocitos NK derivados de iPSC de CNTY-101.

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 ☒	No ☐
En caso afirmativo, indique el código del país: DE , FR , IT y NL	

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: Alemania - Número de la notificación: P03311 - Estado miembro de la notificación: Francia - Número de la notificación: 21438236	

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: Estados Unidos - Número de la notificación: N/C	

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

No se prevé ningún impacto adverso en el medio ambiente o la salud humana por la administración del fármaco CNTY-101 a un número limitado de sujetos durante la realización del estudio clínico CNTY-101-151-01 (CALiPSO-1). Tras la infusión intravenosa, se espera que CNTY-101 persista solo durante un breve periodo de tiempo en el organismo diana. No existe un mecanismo conocido para que las células CNTY-101 infundidas se propaguen del sujeto al que se le administran a otra persona o al medio ambiente. Las células CNTY-101 no son viables ni conservan la funcionalidad fuera del cuerpo del sujeto al que se le administran. En caso de que las células estuvieran expuestas al entorno, por ejemplo, al ser liberadas accidentalmente de su recipiente, no serían viables, ya que solo pueden sobrevivir ex vivo en condiciones de cultivo celular en medios de crecimiento, o almacenarse en condiciones congeladas específicas. Además, dado que no se utilizan vectores víricos en la fabricación de CNTY-101, no hay posibilidad de que se produzca la diseminación o transferencia de vectores de ninguna secuencia genómica vírica. Por lo tanto, el riesgo medioambiental conferido por la eliminación inadecuada de residuos o productos no utilizados o la diseminación accidental durante la manipulación del producto se considera insignificante.
--

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 ☐

Virus ARN ☐

Virus ADN ☐

Bacteria ☐

Hongo ☐

Animal ☐

- mamíferos ☒ (iPSC derivadas de células mononucleares de sangre periférica [PBMC] de un donante)

- insectos ☐

- peces ☐

- otro animal ☐

(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:

v) Cepa:

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):

vii) Nombre vulgar: [Ser humano](#)

3. Distribución geográfica del organismo [No procede](#)

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí ☐

No ☐

No se sabe ☐

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 [No procede](#)

a) Si es un microorganismo:

Agua ☐

Suelo, en libertad ☐

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas ☐

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas ☐

En simbiosis con animales ☐

Otros , (especifíquense):

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

5. a) Técnicas de detección

Las células sanguíneas humanas del donante se detectan mediante técnicas comunes de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR))

5. b) Técnicas de identificación

Las células sanguíneas humanas del donante se identifican mediante técnicas comunes de análisis genómico (p. ej., secuenciación genómica).

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 material de origen celular proviene de sangre periférica (SP) de donante sano. El donante seleccionado se sometió a pruebas de selección y se aceptó para su procesamiento de acuerdo con la 21 CFR 1271 de la FDA de EE. UU. y cumple con los requisitos de análisis establecidos en la Directiva 2006/17/CE de la Comisión Europea. Las pruebas para ABO rh, hepatitis B (HBsAg, anti-HBc, NAT del VHB), hepatitis C (anti-Ac-VHC, NAT del VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH-I/II, NAT del VIH-I), virus linfotrópico de linfocitos T humanos (anti-HTLV I/II), sífilis, Virus del Nilo Occidental (NAT del WNV), *Trypanosoma cruzi*, y el citomegalovirus (CMV) se realizaron en el momento de la evaluación inicial del donante, en el momento de la extracción de sangre, y las pruebas de seguimiento (repetición) se realizaron en las 2 semanas posteriores a la extracción de sangre.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No corresponde
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No corresponde
c) Modo de reproducción Sexual ☐ Asexual ☒
d) Factores que afectan a la reproducción: No corresponde

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo No corresponde	
i) endosporas	☐
ii) quistes	☐
iii) esclerocios	☐
iv) esporas asexuales(hongos)	☐
v) esporas sexuales (hongos)	☐
vi) huevos	☐
vii) pupas	☐
viii) larvas	☐
ix) otras (especifiquense)	☐
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia La supervivencia de las iPSC humanas requiere el uso de condiciones de cultivo celular en medios de crecimiento complejos e incubadoras de CO ₂ , o condiciones de almacenamiento congelado especializadas. Las condiciones ambientales <i>ex vivo</i> no favorecen la supervivencia de las células.	

10. a) Vías de diseminación

Las iPSC derivadas de cultivos celulares solo pueden propagarse entre individuos mediante inyección o infusión deliberadas. No se prevé la propagación de las iPSC del receptor previsto a otros individuos. No es posible la diseminación en el entorno 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

No se aplica, consulte más arriba.

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 se han notificado modificaciones previas.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | |
|--|-------------------------------------|
| i) Inserción de material genético | ☒ |
| ii) Eliminación de material genético | ☐ |
| iii) Sustitución de una base | ☐ |
| iv) Fusión celular | ☐ |
| v) Otro (especifíquese) La expresión de HLA-I y HLA II se ha interrumpido utilizando la tecnología CRISPR mediada por HDR. | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Las modificaciones genéticas de CNTY-101 están diseñadas para dirigirse específicamente a los linfocitos B que expresan CD19 (CD19 CAR), reducir el rechazo de alotrasplantes en el receptor permitiendo la administración repetida (HLA-E con alteración de HLA-I y HLA-II), aumentar la persistencia (IL-15 secretable) y permitir la eliminación celular en caso de acontecimientos adversos inesperados (variante de sEGFR que contiene el epítipo de unión al cetuximab).

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:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí ☐	No ☐
Resistencia a los antibióticos	☐
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	☐
ii) electroporación	☐
iii) macroinyección	☐
iv) microinyección	☐
v) infección	☐
vi) otros, (especifíquense)	

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) transfección de vectores plasmídicos y electroporación con ribonucleoproteínas específicas.

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El transgén CAR CD19 contiene un receptor de antígeno quimérico (CAR) que consta de un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 derivado del anticuerpo monoclonal anti-CD19 FMC63 y que se acopla a los dominios CD28 de señalización coestimuladores del complejo TCR/CD3 (CD3-zeta), junto con brazos de homología, promotor, señalización y elementos de unión. El transgén HLA-E contiene la secuencia de codificación de HLA-E, junto con los grupos de homología, promotor, elementos de señalización y unión. El transgén EGFR/IL-15 contiene las secuencias codificantes del EGFR seguidas de la IL-15 de tipo natural, junto con los grupos de homología, promotor, elementos de señalización y unión.

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

El CD19 como se ha descrito anteriormente es de origen sintético. Los genes HLA-E, EGFR, IL-15 y los elementos de señalización son de origen humano. Los brazos de homología, el promotor y los elementos de unión son de origen sintético.

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

Las modificaciones genéticas de las células CNTY-101 están diseñadas para dirigirse específicamente a los linfocitos B con expresión de CD19 (CAR CD19), reducir el rechazo de alotrasplante en el receptor permitiendo la administración repetida (HLA-E con alteración de HLA-I y HLA-II), aumentar la persistencia (IL-15 secretable) y permitir la eliminación celular en caso de acontecimientos adversos inesperados (variante de sEGFR que contiene el epítipo de unión a cetuximab).

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

- en un plásmido libre ☐
- integrado en el cromosoma ☒
- Otros especifiquense):

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	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifiquense)	

2. Nombre completo

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

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo, especifíquese		

a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		humanos	☐
		animales	☐
		plantas	☐
		otros	☐
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?			
Sí ☐		No ☐	No se sabe ☐
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 ☐	No ☒
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

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 ☒	No ☐	No se sabe ☐

Especifíquese

La expresión de IL-15 puede mantener la viabilidad de los linfocitos NK derivados de la iPSC de manera dependiente de la dosis y, a niveles más altos, puede provocar la proliferación de linfocitos NK. Se espera que la introducción del transgén IL-15 en las células CNTY-101 aumente la persistencia de los linfocitos CAR NK. Para mitigar el riesgo de proliferación celular no controlada que puede surgir debido a un linfocito NK modificado para expresar su propia IL-15 u otros acontecimientos adversos graves asociados al producto, la proteína de superficie del sEGFR transgénico se expresa para que las células puedan eliminarse mediante la infusión de anticuerpos anti-EGFR aprobados clínicamente, como el cetuximab. Tras la infusión intravenosa, se espera que CNTY-101 persista solo durante un periodo finito de tiempo en el paciente.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí ☒

No ☐

No se sabe ☐

Especifíquese:

Unos niveles más altos de IL-15 pueden provocar la proliferación de linfocitos NK. Consulte la sección E.1 (a) anterior.

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

Sí ☐

No ☒

No se sabe ☐

Especifíquese:

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

Sí ☐

No ☒

No se sabe ☐

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Como se describe en el punto A. 3(c) anterior, tanto el banco de células como los lotes de CNTY-101 se someten a amplios estudios de evaluación del genoma y pruebas de seguridad de control de calidad para garantizar la integridad del genoma antes de su uso. El análisis del número de copias del transgén confirmó que todos los transgenes estaban integrados en las ubicaciones correctas y contenían la secuencia de transgén prevista sin que se observaran variantes de secuencia, y el número de copias por célula para todos los transgenes permanece constante en todos los niveles del Banco de Células Maestro (MCB) y del medicamento. Se realizó un cultivo celular extendido en el banco de células utilizado para fabricar CNTY-101 y se caracterizó para confirmar aún más la estabilidad genética en la etapa del final de la producción (EOP). DP (producto farmacéutico) se fabrica a partir de MCB, no de EOP (fin de la producción). La comparación de la EOP con la MCB proporciona información sobre la estabilidad genómica de las células mientras se encuentran en estado iPSC. Esta

caracterización también se realiza como parte de la cualificación de la EOP para su uso como sustituto en estudios de estabilidad de MCB. Todos los bancos de células CNTY-101 y los lotes de productos se analizan para garantizar un cariotipo normal antes de la infusión en los pacientes.

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		☐
animales		☐
plantas		☐
otros		☐
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Técnicas frecuentes de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR))
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas (por ejemplo, citometría de flujo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR)).

F. Información sobre la liberación

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

Las células CNTY-101 se administrarán a los pacientes aptos inscritos en el ensayo clínico para la evaluación de la seguridad y la eficacia preliminares de CNTY-101 en vivo. El producto en investigación no está diseñado para su liberación en el medio ambiente. No se espera ningún beneficio ni daño para el medio ambiente.

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

Sí ☐	No ☒
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Está previsto que el estudio se lleve a cabo en: - Nombre del centro: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Dirección del centro: C/ Mas Casanovas, 90. Bloque D, Planta -2, Departamento AGDAC. 08041, Barcelona
b) Área del lugar (m²): No corresponde i) lugar real de la liberación (m²): No corresponde ii) área de liberación más amplia (m²): No corresponde
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No corresponde
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No corresponde

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Los pacientes pueden recibir hasta 6000 millones de células. Aproximadamente 2 en España recibirán células CNTY-101.
b. Duración de la operación: La duración prevista del ensayo clínico se estima en 3 años. En la visita al final del estudio, o en el momento de la retirada del estudio, se pedirá a los sujetos que participen en un estudio de seguimiento a largo plazo (SELP) de monitorización de la seguridad. En ese estudio, se realizará un seguimiento de los sujetos tratados con el medicamento en investigación (MEI) durante un total de 15 años según los requisitos de las autoridades reguladoras para el seguimiento de cualquier sujeto que haya recibido un tratamiento de terapia génica.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

El suministro y la distribución de CNTY-101 se llevan a cabo según las Buenas Prácticas de Fabricación con trazabilidad total. La instalación clínica en la que se prevé administrar el producto se selecciona para recibir y manejar el producto CNTY-101, lo cual se basa en la finalización de la evaluación de viabilidad del centro que confirma la capacidad del mismo de (1) llevar a cabo los procedimientos asociados, y (2) identificar y usar las instalaciones de almacenamiento y tratamiento de acceso controlado. Se proporcionará formación específica sobre el producto a todo el personal implicado en la recepción, el almacenamiento, la preparación y la administración de CNTY-101 para minimizar la liberación accidental e involuntaria de células CNTY-101 al medio ambiente y a otras personas.

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

La sala de tratamiento del centro médico, donde tiene lugar la administración de CNTY-101, mantiene condiciones ambientales interiores estándar. Los viales de CNTY-101 se almacenan congelados en criocajas. Cuando se utilizan, los viales de CNTY-101 se descongelan a 37 °C antes de administrarse inmediatamente mediante infusión intravenosa a temperatura ambiente.

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

El MEI ya se liberó al medio ambiente como parte del ensayo clínico en curso en EE. UU. sin evidencias de impacto en el medio ambiente o la salud humana.

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:	Sapiens
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	
viii) Patovar:	
ix) Nombre vulgar:	Ser humano

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

Las modificaciones genéticas de las células CNTY-101 están diseñadas para reconocer y eliminar específicamente los linfocitos B que expresan CD19, al tiempo que reducen el rechazo de alotrasplantes mediada por linfocitos NK en el receptor.

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

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 ☒	No se sabe
Especifíquese:		

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

No existe un ecosistema conocido al que se puedan diseminar y establecer las células de CNTY-101.

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 corresponde

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy improbable. No existe un mecanismo conocido de transferencia génica horizontal o vertical de las células CNTY-101 a otras personas o al medio ambiente.
b) De otros organismos al OMG: Muy improbable. No existe un mecanismo conocido de transferencia de genes horizontales o verticales de otros organismos a las células CNTY-101 después de la administración/liberación.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No corresponde

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.)

Ninguno

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

No corresponde

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Después de la infusión, se utilizan análisis basados en PCR y cfDNA (ADN sin células) para supervisar la farmacocinética y la persistencia de las células CNTY-101 en el paciente. Los análisis de unión a ligandos o basados en células se utilizan para monitorizar la inmunogenicidad de las células CNTY-101 en el paciente. Los análisis basados en citometría de flujo se utilizan para la elaboración de perfiles de células inmunitarias.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No corresponde No se considera necesario ningún método para monitorizar los efectos en el ecosistema.

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

No corresponde No se considera necesario ningún método para detectar la transferencia del contenido genómico de CNTY-101 a otra persona que no sea el paciente.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No corresponde

5. Duración del seguimiento

Se hará un seguimiento de los pacientes durante un máximo de un (1) año después de la primera infusión de CNTY-101 y, a continuación, se les someterá a más supervisión tras la inscripción en un estudio clínico de seguimiento a largo plazo.

6. Frecuencia del seguimiento

El protocolo clínico describe la frecuencia de la supervisión de todos los sujetos. Se supervisará estrechamente a los sujetos durante los dos primeros meses, con evaluaciones de 1 a 3 veces por semana. Después de este periodo, las visitas de seguimiento tendrán lugar mensualmente o trimestralmente, y la visita final del estudio se programará en el mes 12 para completar el seguimiento de un año

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Después de manipular las células CNTY-101 (incluida la administración a los pacientes) o la manipulación de los materiales que entren en contacto con el producto o las muestras de pacientes, la sala se limpiará en conformidad con los procedimientos estándar del centro. Dado que CNTY-101 consta de células vivas, debe manipularse de acuerdo con las instrucciones específicas del estudio, las buenas prácticas de laboratorio y los requisitos de bioseguridad del centro clínico,

incluidos los controles de exposición adecuados y las medidas de protección del personal. Consulte también la información incluida en esta sección y en la sección J de este documento.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los recipientes abiertos de CNTY-101 y el MEI residual, los residuos y materiales potencialmente contaminados, se eliminarán como residuos con riesgo biológico en conformidad con las instrucciones escritas del fabricante, así como según el/los procedimiento(s) de bioseguridad del centro clínico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todos los materiales que entren en contacto con el producto o las muestras de pacientes se tratarán como residuos con riesgo biológico, incluidos los viales de producto de CNTY-101 usados, los componentes del kit de administración de CNTY-101 usados (jeringas, adaptadores, agujas), las vías de infusión y los puertos y el equipo de protección personal desechable.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos generados y los materiales infecciosos utilizados para la manipulación y administración del MEI deben descontaminarse, esterilizarse en autoclave o incinerarse. Se utilizarán recipientes para objetos punzantes o recipientes de desechos claramente marcados que cumplan con las normativas nacionales o locales de seguridad de riesgos biológicos. Los registros de uso y eliminación del producto CNTY-101 se documentarán en conformidad con las instrucciones del fabricante y los procedimientos aplicables de las instalaciones clínicas. El tratamiento de desechos se registrará por los procedimientos normalizados de trabajo del centro y las normativas locales.

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

Las células CNTY-101 se administran por parte de personal sanitario cualificado de una forma altamente controlada en un centro médico considerado adecuado para el manejo seguro de células humanas modificadas genéticamente. Como tal, existen medidas y procedimientos estándar para evitar riesgos de transferencia accidental. Se seguirán las prácticas recomendadas de laboratorio y los requisitos de bioseguridad del centro clínico al manipular vertidos accidentales. Dado que CNTY-101 consta de células vivas, debe manipularse utilizando equipos de protección individual adecuados, controles de ingeniería y exposición adecuados y aplicar medidas de exposición accidentales. Las superficies de trabajo deben descontaminarse después de cualquier vertido de material potencialmente peligroso. Todos los materiales contaminados deben eliminarse en conformidad con las directrices institucionales para residuos biopeligrosos. En caso de derrame de material peligroso o potencialmente peligroso, debe utilizarse el siguiente procedimiento de limpieza de derrames:

1. Utilice guantes y ropa protectora.
2. Cubra el derrame con un paño o toallas de papel para contenerlo.
3. Vierta un desinfectante adecuado sobre las toallas de papel y el área circundante.
4. Aplique el desinfectante de forma concéntrica empezando por el margen exterior de la zona donde se ha producido el vertido y limpie hacia el centro.
5. Después de la cantidad de tiempo adecuada, elimine, descargue y deseche los materiales de forma adecuada.

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

Debe realizarse una limpieza y desinfección para el contacto con el material biológico. Todos los materiales utilizados en la descontaminación por vertidos se desecharán como residuos con riesgo biológico y se esterilizarán en autoclave o incinerarán. Consulte la sección anterior para obtener información más detallada.

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 corresponde

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

Se hará un seguimiento de los pacientes durante un máximo de un (1) año después de la primera infusión de CNTY-101 en conformidad con el protocolo del estudio clínico, para someterse a más supervisión tras la inscripción en un estudio clínico de seguimiento a largo plazo.

En caso de exposición accidental o autoadministración (p. ej., lesiones por pinchazos de aguja), se han implementado medidas de respuesta de emergencia. Para una exposición humana inesperada:

- En caso de contacto con la piel: Quítese la ropa contaminada. Empape la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos. Obtenga atención médica si la irritación aparece o persiste.
- Si entra en contacto con los ojos: Enjuague con cuidado con agua durante al menos 15 minutos, incluso debajo de los párpados. Quítese las lentes de contacto, si las hubiera y fuera fácil de hacer. Siga enjuagando. Obtenga atención médica.
- Si hay contacto por inhalación: Si se producen síntomas, vaya al aire libre y ventile la zona sospechosa. Obtenga atención médica si la irritación aparece o persiste.
- Si el contacto se produce por ingestión: Enjuague la boca. No induzca el vómito. Obtenga atención médica.

Se espera que el MEI persista solo durante un breve periodo de tiempo en receptores no deseados, sin más diseminación, y se iniciará una evaluación médica inmediata si es necesario.