

**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/25/38
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	11 de noviembre 2025
d) Título del proyecto:	Ensayo de fase 1/2 de evaluación de dosis para determinar la seguridad y la eficacia preliminar de linfocitos T alógenicos anti-CD19 genomanipulados mediante CRISPR-Cas9 (CTX112) en participantes adultos con enfermedades hematológicas autoinmunitarias recidivantes o resistentes al tratamiento
e) Período propuesto para la liberación:	<ul style="list-style-type: none">• Fecha de inicio 31 de marzo de 2026• Fecha de finalización 31 de marzo de 2031

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: CRISPR Therapeutics

Dirección

Baarerstrasse 14, Zug

Código postal:

CH 6300

País

Suiza

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:

- | | |
|---------------|---|
| Viroide | <input type="checkbox"/> |
| Virus ARN | <input type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase |

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: Homo

Especie: Homo sapiens (linfocitos T modificados genéticamente).

El OMG (CTX112) está compuesto de linfocitos T alogénicos humanos, derivados de donantes sanos, modificados genéticamente *ex vivo* utilizando los componentes de edición genómica de grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares (CRISPR)/Cas9 y un vector vírico adenoasociado recombinante (AAVr). El producto se prepara a partir de células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos obtenidas mediante un procedimiento convencional de leucocitaféresis. Las células mononucleares se enriquecen en linfocitos T y se activan con microesferas recubiertas de anticuerpos anti-CD3-CD28, a continuación se electroporan con complejos ribonucleoproteicos CRISPR/Cas9 formados por Cas9 y un ARN guía simple, y se transducen con un vector vírico adenoasociado recombinante (AAVr) que contiene el gen del receptor antigénico quimérico (CAR). Los linfocitos T modificados se expanden en cultivo celular, se aíslan, se formulan en una suspensión y se crioconservan. El sistema CRISPR/Cas9, junto con un molde de ADN del donante derivada del AAV, se ha utilizado para generar tres modificaciones en el genoma de linfocitos T de donantes sanos: alteración de la región constante de la cadena alfa del receptor de linfocitos T (TRAC), alteración de la $\beta 2$ -microglobulina (B2M), alteración de la ARNasa 1 reguladora (Regnasa-1): alteración del receptor 2 del factor de crecimiento transformante beta (TGFRB2), e incorporación específica del sitio de la secuencia de ADN que codifica un CAR dirigido a CD19 en el locus TRAC. Las modificaciones génicas tienen por objeto reducir la probabilidad de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), mejorar la persistencia reduciendo la probabilidad de rechazo por parte del huésped y dirigir los linfocitos T modificados hacia células que expresan CD19.

Las células solo se utilizarán con fines terapéuticos.

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

La integración (activación) de la secuencia del CAR y la edición génica en un locus definido da lugar a modificaciones genéticas estables en los linfocitos T alogénicos, es decir, modificaciones duraderas en el genoma de los linfocitos T. El casete del CAR y las ediciones génicas se integran de manera estable en el genoma de los linfocitos T y se transmiten a la progenie de los linfocitos T modificados genéticamente cuando se dividen.

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none">- Estado miembro de la notificación: Alemania- Número de la notificación: B/DE/24/PEIP03368 - Estado miembro de la notificación: España- Número de la notificación: B/ES/25/34	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none">- Estado miembro de la notificación: EE. UU.- Número de la notificación: No procede	

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

El OMG consta de linfocitos T alogénicos modificados genéticamente ex vivo utilizando un vector vírico basado en un AAV sin capacidad de replicación. El producto se administrará por vía intravenosa en centros hospitalarios y se manipulará conforme a los requisitos del nivel 2 de bioseguridad. No es probable la exposición de ninguna especie vegetal o animal al OMG, ya que no se prevé la diseminación al medioambiente por la orina o las heces de los pacientes y no existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células humanas no pueden proliferar en el medioambiente, ya que solo son capaces de sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo in vitro. La ausencia de partículas víricas en el producto final se confirma como parte del proceso de fabricación.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :
Viroide <input type="checkbox"/>
Virus ARN <input type="checkbox"/>
Virus ADN <input type="checkbox"/>
Bacteria <input type="checkbox"/>

Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

- i) Orden y taxón superior (animales): Primates
- ii) Género: Homo
- iii) Especie: sapiens
- iv) Subespecie: sapiens
- v) Cepa: No procede.
- vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede.
- vii) Nombre vulgar: No procede.

3. Distribución geográfica del organismo

- 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	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>

Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

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):

- b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Una variedad de entornos en los continentes de África, América, Europa, Asia y Australia.

5. a) Técnicas de detección

Análisis celular mediante citometría de flujo.

5. b) Técnicas de identificación

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:	Las células humanas no pueden proliferar en el medioambiente, ya que solo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo <i>in vitro</i> .	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:	Las células humanas no pueden proliferar en el medioambiente, ya que solo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo <i>in vitro</i> .	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
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) | |
- Sí, las células humanas no pueden formar estructuras para mejorar supervivencia.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Las células humanas no pueden sobrevivir en el medioambiente, ya que solo pueden hacerlo dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo *in vitro*. Las condiciones ambientales *ex vivo* son sustancialmente diferentes y no serán adecuadas para la supervivencia de las células (temperatura, pH, radiación UV y un cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10. a) Vías de diseminación

No se espera diseminación en el medioambiente debido a su inactivación rápida y a la falta de una vía de entrada natural en el organismo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No procede; véase 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)

Ninguno.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| i) Inserción de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> | Inserción del molde del donante del casete de CAR en el locus TRAC |
| ii) Eliminación de material genético | <input type="checkbox"/> | |
| iii) Sustitución de una base | <input type="checkbox"/> | |
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> | |
| v) Otro (especifíquese) | | |

Inserción y delección (generación de indels) en los loci B2M, Regnasa-1, TGFB2 y TRAC mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ) autógena tras la RBC de Cas9.

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Los linfocitos T alogénicos derivados de donantes sanos se modificarán genéticamente. Los linfocitos T se modificarán mediante tecnología CRISPR (grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares) para inactivar los loci genéticos con el fin de reducir al mínimo la probabilidad de actividad injerto contra el huésped y huésped contra el injerto, reducir al mínimo el rechazo inmunitario del huésped y mejorar la persistencia de los linfocitos T. Además, el gen del receptor antigénico químérico anti-CD19 (casete de expresión de CAR anti-CD19) se incorpora en las células mediante recombinación dirigida por homología mediada por el vector vírico adenoasociado recombinante AAVr-138.

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" 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 type="checkbox"/>	
cósmido <input type="checkbox"/>	
Elemento de transposición <input type="checkbox"/>	
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 <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/>	

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 Electroporación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

CTX112 procede de linfocitos T alogénicos, en los que se han alterado el receptor de linfocitos T, el complejo principal de histocompatibilidad de clase 1, el receptor 2 del factor de crecimiento transformante beta y las proteínas reguladoras de la ARNasa 1, y a los que se ha añadido el CAR. El CAR está compuesto por un scFv anti-CD19 murino, el dominio transmembrana de CD8, un dominio coestimulador CD28 y un dominio de señalización CD3 ζ .

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

- Secuencias de vectores AAV recombinantes.

- scFv y secuencias de bisagra de anticuerpos murinos.

- Bisagra y dominio transmembrana de CD8, que se fusiona con el dominio de señalización intracelular para CD28 y CD3 ζ .

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

El fragmento de inserción incluye el dominio de unión a scFv, que consta de la región variable de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo monoclonal murino humanizado específico de CD19 para el antígeno diana correspondiente presente en la superficie de los linfocitos B normales y malignos. El scFv está vinculado a una región de bisagra y transmembrana de CD8 que se fusiona con el dominio de señalización intracelular para CD28 y CD3 ζ . La región CD3 ζ activa una señal primaria en el interior del linfocito T, y los elementos de CD28 emiten una señal coestimuladora adicional. La señalización de CD3 ζ y CD28 posterior a la unión al CAR favorece la supervivencia, persistencia y actividad antitumoral de los linfocitos T. En conjunto, las señales provocan la activación de los linfocitos T, con la consiguiente proliferación, secreción de citocinas y lisis de linfocitos B normales y malignos que expresan CD19.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense):

- e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí No

En caso afirmativo , especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos <input type="checkbox"/>	
	animales <input type="checkbox"/>	
	plantas <input type="checkbox"/>	
	otros <input type="checkbox"/>	
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input 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 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

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:

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

La integración del casete de expresión de CAR en el locus TRAC y la reparación del ADN tras la alteración de los loci TRAC, B2M, Regnasa-1 o TGFBR2 provoca una modificación genética estable de los linfocitos T alogénicos que, por tanto, presentan modificaciones duraderas del genoma del huésped.

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:

El OMG final no se libera al medioambiente. En general, el OMG puede detectarse mediante citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

Este ensayo clínico tiene por objeto evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de CTX112 en sujetos adultos con enfermedades hematológicas autoinmunitarias recidivantes o resistentes al tratamiento.

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 Reina Sofia
Avenida Menéndez Pidal s/n, 14004, Córdoba, España

b) Área del lugar (m²):

i) lugar real de la liberación (m²): No procede.

ii) área de liberación más amplia (m²): No procede.

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:

El OMG se administrará una vez por vía intravenosa a los sujetos en una concentración de al menos 1×10^8 linfocitos T-CAR+.

b. Duración de la operación:

La infusión del OMG se realizará mediante infusión directa lenta. El tiempo transcurrido desde la descongelación hasta la infusión no debe superar los 60 minutos.

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

La preparación y administración de CTX112 y la obtención de muestras de los pacientes con fines de seguimiento se limitarán a las instalaciones hospitalarias que hayan sido auditadas para manejar materiales biológicos peligrosos e infecciosos, incluidos el almacenamiento y la gestión de residuos. El personal que interviene en el procedimiento clínico tiene amplia experiencia en la administración habitual de linfocitos T-CAR autólogos y seguirá las normas de buena práctica clínica. Todo el personal implicado del centro ha recibido formación sobre las prácticas correctas de bioseguridad que se aplicarán durante la preparación del PEI (producto en investigación), su administración y la eliminación de cualquier residuo biológico. Dicha formación comprende, entre otras cosas, el uso de ropa y guantes protectores, la presencia de un equipo contra derrames y la descontaminación de los residuos antes de su eliminación. Todo el material en contacto con el OMG se eliminará como residuo biopeligroso.

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

No procede.

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

No procede.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

Las células CTX112 se infundirán en sujetos con enfermedades hematológicas autoinmunitarias recidivantes o resistentes al tratamiento. Una vez en el organismo, se espera que las células CTX112 eliminen la expresión de CD-19 en los linfocitos B para eliminar las enfermedades autoinmunitarias mediadas por estos linfocitos.

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

No

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

Las células CTX112 no son viables en el medioambiente fuera del destinatario previsto y, ex vivo, solo pueden sobrevivir en condiciones especiales de cultivo celular.

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): No procede.

iii) Género: No procede.

iv) Especie: No procede.

v) Subespecie: No procede.

vi) Cepa: No procede.

vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede.

viii) Patovar: No procede.

ix) Nombre vulgar: No procede.

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

- a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

El PEI se administrará a los sujetos del ensayo clínico en un entorno hospitalario. Las células CTX112 contienen modificaciones genéticas estables y, por tanto, presentan modificaciones duraderas del genoma. No se prevé la transferencia génica a organismos no deseados y se considera muy improbable.

- b) De otros organismos al OMG:

No previsible.

- c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Activación del sistema inmunitario.

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

Ninguno.

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

No previsible.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la infusión, se evaluará a los sujetos según el calendario definido en el protocolo mediante análisis farmacocinéticos de linfocitos T-CAR (OMG), así como mediante varias evaluaciones adicionales de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede.

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

No procede.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

Los sujetos serán objeto de seguimiento de la seguridad durante un período máximo de 15 años después del tratamiento.

6. Frecuencia del seguimiento

Los sujetos permanecerán hospitalizados un mínimo de 7 días después de la infusión de CTX112 o durante más tiempo si así lo exige la normativa local o la práctica del centro. Según el protocolo, las visitas están programadas para los días 2, 3, 5, 8, 10, 14, 21 y 28, y en los meses 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60. Al final del ensayo, se pedirá a los sujetos que se incorporen a un protocolo de seguimiento a largo plazo con visitas anuales durante 10 años. En conjunto, se vigilará a los pacientes durante un total de 15 años después del tratamiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El OMG se administra al sujeto por vía intravenosa y el personal seguirá procedimientos similares a los utilizados durante la administración habitual de linfocitos T-CAR autólogos. Todos los residuos se destruyen como residuos biopeligrosos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El PEI se infunde por vía intravenosa al sujeto como tratamiento terapéutico. El vertido accidental se limpiará con un material absorbente (p. ej., un paño). La zona se descontaminará con un desinfectante, como una solución de cloro al 10 % o equivalente. Los residuos contaminados se destruyen como residuos biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

En el centro de administración del OMG al sujeto se generan residuos como: viales que contienen restos de CTX112, tubos, guantes, toallas de papel, agujas, jeringas, torundas de algodón, material adhesivo seco y prendas desechables. Los objetos punzantes (agujas, etc.) se introducirán en recipientes específicos diferentes debidamente etiquetados. Los residuos generados durante la manipulación del PEI son mínimos y serán los habituales para este tipo de procedimientos. Todos los residuos se destruyen como residuos biopeligrosos.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se destruyen como residuos biopeligrosos.

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

No es posible que CTX112 se propague al medioambiente, ya que las condiciones ambientales fuera del huésped (cuerpo) son sustancialmente diferentes y no serán adecuadas para la supervivencia de las células (temperatura, pH, radiación UV y cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas). No es posible la diseminación en el medioambiente debido a su inactivación rápida y a la falta de una vía de entrada natural en el organismo. La posible liberación accidental del producto CTX112 (derrames, contacto con la piel y los ojos y punciones accidentales) se gestionará de acuerdo con el protocolo del hospital para exposiciones a productos biológicos en entornos clínicos o de laboratorio. La administración tendrá lugar dentro de la unidad de trasplante de células madre del centro, con acceso restringido al personal. El personal del centro responsable de la infusión del fármaco tendrá experiencia en las mejores prácticas de administración de terapias celulares. Durante la preparación y la infusión del fármaco del estudio, el equipo de protección personal consistirá en mascarilla, bata y guantes estériles. Dadas las condiciones de administración y las medidas adoptadas durante la administración, el riesgo de liberación accidental se considera insignificante.

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

El vertido accidental se limpiará con un material absorbente (p. ej., un paño). La zona se descontaminará con un desinfectante, como una solución de cloro al 10 % o equivalente. Todos los residuos se destruyen como residuos biopeligrosos.

- 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**

Se vigilará a los sujetos durante 60 meses después de la infusión de células CTX112 de acuerdo con el protocolo clínico. Una vez finalizado el estudio de tratamiento, se incluirá a los sujetos en otro estudio de seguimiento a largo plazo durante un total de 15 años de vigilancia después del tratamiento. Además, las células CTX112 solo pueden sobrevivir ex vivo en condiciones especiales de cultivo celular. Por consiguiente, no cabe esperar efectos adversos en el medioambiente.