

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/26/13
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 20/03/2026
Título del proyecto: Primer ensayo de fase I en seres humanos para evaluar la seguridad de la infusión de linfocitos STAb-T19, o linfocitos T modificados genéticamente secretores de anticuerpos biespecíficos α CD19 \times α CD3, para el tratamiento de neoplasias malignas de linfocitos B
d)
e) Período propuesto para la liberación: desde Junio 2026 hasta agosto 2028 (duración del estudio 27 meses)

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Fundación Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre.

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Humano (Células T autólogas)
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>

<p style="text-align: center;">- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase):</p>
<p>b) Identidad del OMG (género y especie) Linfocitos T de pacientes (<i>Homo sapiens sapiens</i>) modificados genéticamente, con vector lentiviral, que secretan anticuerpos específicos αCD19$\times$$\alpha$CD3 (células STAb-T19).</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>La estabilidad genética del OMG se sustenta en la naturaleza integrativa del vector lentiviral de tercera generación, no replicativo y self-inactivating (SIN), que permite la inserción estable del trasgén que codifica el anticuerpo biespecífico αCD19$\times$$\alpha$CD3 en el genoma de las células T. Dado que este vector es deficiente en replicación y carece de genes virales funcionales, no se prevé pérdida ni recombinación del inserto durante la vida útil de las células modificadas.</p> <p>Además, los ensayos de control de calidad aportan evidencias complementarias de la estabilidad estructural y funcional del transgén. La determinación del número de copias vectoriales por célula (VCN) mediante qPCR confirma la presencia del inserto integrado. Por su parte, la expresión del TCE (<i>T-cell Engager</i> (en español, enganchador de células T), monitorizada mediante citometría de flujo a lo largo del proceso, demuestra su expresión y el mantenimiento estable en las células. Finalmente, el ensayo de potencia funcional, basado en el co-cultivo con células diana y la evaluación de la citotoxicidad específica, confirma que la proteína expresada conserva la actividad biológica esperada. En conjunto, estos resultados son compatibles con una integración y una expresión genéticamente estables del transgén en el OMG.</p>

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

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

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

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

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

El OMG no es nocivo para el medio ambiente, ni es capaz de sobrevivir sin las condiciones de cultivo adecuadas (37°C, 5% CO₂, medio de cultivo enriquecido con suero humano; o el cuerpo humano del paciente). A pesar de ser un OMG, la modificación no aporta a la célula una capacidad de supervivencia mayor fuera de las condiciones de cultivo. Es completamente imposible que una célula (o el OMG) sobreviva después de haber aplicado las medidas de confinamiento, puesto que no sobreviven ni a los reactivos desinfectantes que se utilizan en las instalaciones, ni al medio ambiente fuera de las condiciones indicadas anteriormente en el apartado. No existen ecosistemas en los que se puede diseminar el OMG y en el paciente no hay modificación genética de células germinales por lo que no se puede transmitir. No pueden existir interacciones del OMG con otros organismos ajenos ya que los pacientes receptores del OMG deben estar libres de VIH. Solo en el caso de que exista infección del VIH en el paciente podrían existir recombinaciones entre secuencias residuales de los vectores lentivirales con secuencias del virus salvaje, debido a esto se descarta la inclusión de pacientes con serologías positivas de VIH.

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"/> Linfocitos T (humanos) autólogos
- 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): Filo: Cordados; Clase: Mamíferos; Orden Primates: Familia: Hominidae, Subfamilia: Hominidae
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>Homo sapiens</i>
iv) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:		
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>		
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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense):	

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:
El hábitat de los linfocitos T transducidos es la sangre periférica del paciente receptor.

5. a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas, como la citometría de flujo con anticuerpos monoclonales frente a CD3, CD4 y CD8,

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas, las mismas que las de detección: citometría de flujo.

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí No No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

- humanos
- animales
- plantas
- otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

Los linfocitos T que serán modificados genéticamente serán obtenidos de los pacientes y se infundirán de nuevo de forma autóloga a esos mismos pacientes. Se analizarán para detectar agentes virales accidentales, tanto los pacientes como los linfocitos T, al menos para identificar HIV (Human Immunodeficiency Virus), HCV (Hepatitis C Virus) y HBV (Hepatitis B Virus), y en el caso de que diesen positivo, se les excluirá del estudio clínico.

8. Información sobre reproducción: **No aplicable para células T humanas**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No procede

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede		
c) Modo de reproducción No procede	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input 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 (especificuense)
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia
La supervivencia de los linfocitos T humanos requiere condiciones de cultivo muy específicas, incluyendo medios de cultivo adecuados, temperatura controlada y una atmósfera con CO ₂ . Las condiciones ambientales fuera del hospedador (el organismo humano) difieren sustancialmente de estas condiciones óptimas y no permiten su supervivencia prolongada, debido a factores como variaciones de temperatura y pH, exposición a radiación UV y cambios en las condiciones biofísicas y bioquímicas del entorno.

10. a) Vías de diseminación

Las células T humanas solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No es posible la diseminación en el ambiente debido a la inactivación rápida y la falta de una ruta de entrada natural al cuerpo
--

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El sistema inmunológico de personas distintas del donante eliminará el producto de las células T (las células T modificadas genéticamente específicas del paciente).
--

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 existen modificaciones genéticas previas en el organismo receptor

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

STAb-T19 es una inmunoterapia celular experimental dirigida al tratamiento de neoplasias malignas de células B que expresan el antígeno CD19. En esta terapia, células T autólogas se modifican genéticamente *ex vivo* mediante un vector lentiviral para que secreten un anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 denominado 19-TCE.

La secreción de este anticuerpo biespecífico permite el reconocimiento específico de las células tumorales que expresan CD19 y su aproximación a los linfocitos T a través de la unión simultánea al receptor CD3. Esta interacción induce la activación de los linfocitos T y la eliminación de las células tumorales diana. Además, la secreción continua del 19-TCE por las células STAb-T19 puede favorecer el reclutamiento y la activación de linfocitos T endógenos, contribuyendo a potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral.

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 (especifiquense):	
b) Identidad del vector: Vector lentiviral de tercera generación derivado de HIV-1, deficiente en replicación y pseudotipado con VSV-G.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El vector puede transducir diversos tipos celulares de mamífero, pero en este proceso se utiliza exclusivamente para transducir linfocitos T humanos autólogos.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifiquense)	
La detección intracelular del producto transgénico 19-TCE se realiza mediante una tinción intracelular con anticuerpos anti-His dirigidos contra la etiqueta de histidina incorporada en el constructo, utilizando citometría de flujo.	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector : Ver punto 6b con la descripción de los fragmentos constituyentes del vector.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>

vi) otros, (especifíquense): Transducción

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| i) transformación | <input type="checkbox"/> |
| ii) microinyección | <input type="checkbox"/> |
| iii) macroencapsulación | <input type="checkbox"/> |
| iv) macroinyección | <input type="checkbox"/> |
| v) otros, (especifíquense) | |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

- Péptido señal derivado de cadena ligera de inmunoglobulina humana
- scFv anti-CD19 derivado del anticuerpo murino A3B1
- Linker peptídico (G4S)
- scFv anti-CD3 derivado del anticuerpo OKT3
- His-tag
- Elementos reguladores como promotor EF1 α y WPRE

Función: permitir la secreción del T-cell engager 19-TCE por los linfocitos T modificados

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

- LTR 5' / LTR 3': virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), modificadas para generar un vector lentiviral deficiente en replicación.
- Señal de empaquetamiento (Ψ): derivada de HIV-1, necesaria para el empaquetamiento del genoma vectorial durante la producción del vector.
- Secuencia señal de secreción: derivada de proteínas secretadas de Homo sapiens, utilizada para dirigir la secreción de la proteína recombinante.
- scFv anti-CD19: derivado de un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno CD19 de origen murino humanizado.
- scFv anti-CD3: derivado de un anticuerpo monoclonal dirigido frente a CD3 humano, de origen murino.
- Linker peptídico flexible: secuencia sintética que permite la correcta orientación y plegamiento de los dos dominios scFv del anticuerpo biespecífico.
- Etiqueta His-tag: secuencia peptídica sintética derivada de histidinas repetidas, utilizada para la detección de la proteína recombinante.

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

- **Promotor y elementos reguladores del vector lentiviral:** permiten la transcripción del cassette génico integrado en el genoma de los linfocitos T transducidos, posibilitando la expresión sostenida del transgén terapéutico.
- **Secuencia señal de secreción:** dirige la proteína recombinante hacia la vía secretora de la célula, permitiendo que el anticuerpo biespecífico producido por las células T modificadas sea liberado al medio extracelular.
- **Anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 (19-TCE):** la proteína recombinante codificada por el transgén está formada por dos fragmentos variables de cadena única (scFv) unidos mediante un linker flexible. El dominio anti-CD19 reconoce el antígeno CD19 presente en la superficie de las células B malignas, mientras que el dominio anti-CD3 se une al receptor CD3 de los linfocitos T. La unión simultánea a ambos antígenos aproxima las células T a las células tumorales y desencadena la activación de las células T efectoras, lo que conduce a la destrucción de las células tumorales CD19 positivas.
- **Linker peptídico flexible:** mantiene la correcta orientación estructural de los dos dominios scFv del anticuerpo biespecífico y permite su plegamiento adecuado para el reconocimiento simultáneo de ambas dianas.
- **His-tag:** pequeña etiqueta peptídica añadida al extremo de la proteína recombinante que permite su detección mediante técnicas analíticas, como citometría de flujo intracelular o Western blot, durante los procesos de caracterización y control del producto.

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

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

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

Sí No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input 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 (Subfamilia Hoinidae)
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecie:
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 <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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
Según el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, el VIH está clasificado como agente biológico del grupo 3. No obstante, parte de su genoma ha sido modificado eliminando las secuencias virales necesarias para su propagación, suprimiendo así su capacidad infectiva, lo que requiere un nivel de contención 2 para su manipulación.	

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El cassette génico que codifica el anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 (19-TCE) se introduce en los linfocitos T mediante transferencia génica utilizando un vector lentiviral. Tras la integración del vector en el genoma celular, los linfocitos T autólogos modificados genéticamente presentan una modificación genética estable, ya que el transgén queda integrado en el ADN de la célula huésped.

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 material genético del vector lentiviral utilizado se integra en el genoma de los linfocitos T transducidos en forma de provirus. Sin embargo, las células T modificadas no pueden producir nuevas partículas virales, ya que el vector empleado es deficiente en replicación y carece de los genes virales necesarios para la formación de viriones infecciosos. Estas funciones se proporcionan únicamente de forma transitoria durante la producción del vector y no están presentes en las células T finales.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La expresión del transgén en las células T transducidas puede evaluarse mediante diferentes técnicas analíticas, incluyendo citometría de flujo con detección intracelular del 19-TCE mediante anticuerpos anti-His, así como mediante métodos de biología molecular como qPCR o qRT-PCR para la detección del vector integrado y Western blot para la detección de la proteína expresada.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

El OMG puede identificarse por citometría de flujo. Las copias integradas del vector retroviral se pueden identificar en las células T por qPCR.

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación es la administración, en el contexto del ensayo clínico en fase I H12O-STAb-T-001 (EU CT number 2025-524814-27-00), de linfocitos T autólogos modificados genéticamente (células STAb-T19) obtenidos de pacientes y modificados *ex vivo* mediante un vector lentiviral deficiente en replicación que codifica un anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 (19-TCE). Estas células modificadas secretan el anticuerpo biespecífico, que facilita el reconocimiento de las células tumorales que expresan CD19 y su interacción con los linfocitos T a través del receptor CD3, promoviendo así la activación de células T y la eliminación de las células tumorales diana.

El objetivo del ensayo clínico es evaluar la seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral preliminar de esta inmunoterapia celular en pacientes con neoplasias malignas de células B que expresan CD19 y para los que las opciones terapéuticas estándar son limitadas o inexistentes, contribuyendo al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas frente a estas enfermedades.

Las células modificadas se administran por vía intravenosa en un entorno clínico hospitalario controlado. Dado que se trata de linfocitos T autólogos, cuya supervivencia depende de condiciones fisiológicas específicas del organismo humano, no se espera su persistencia fuera del huésped ni su supervivencia en el medio ambiente. Además, la modificación genética se limita a células somáticas y

el vector utilizado es deficiente en replicación, por lo que no confiere capacidad de replicación ni de diseminación.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: La liberación se realiza en centros hospitalarios en el contexto de un ensayo clínico	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>La liberación se producirá en el contexto de un ensayo clínico realizado en diversos centros hospitalarios:</p> <p>H 12 de Octubre, Avenida de Córdoba, s/n km 5,400, 28021 Madrid</p> <p>H Universitario La Fe: Servicio de Farmacia – Unidad de Ensayos Clínicos (Sótano, Torre D). Av. Fernando Abril Martorell, 106, 46026 Valencia (España)</p> <p>H Clinic C/villaroel 170 servicio de Farmacia</p> <p>H ICO Badalona: Carretera del canyet s/n, Badalona (08916), Barcelona. Spain.</p>
<p>b) Área del lugar (m²): Servicio de Hematología del hospital (Hospital de día)</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): 120 m²</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): 350 m²</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No procede</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No procede</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>$5 \times 10^5 - 10 \times 10^5$ células productoras de 19-TCE (células 19-TCE⁺ (OMG))/kg paciente</p> <p>($3.5 \times 10^7 - 7 \times 10^7$ OMG asumiendo un peso medio de 70kg)</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>Infusión de 30 ml, aprox. 15-20 minutos sin bomba de infusión.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>Eliminación de la bolsa y equipo de infusión como residuo de tipo III</p>

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

No procede

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

No existen datos sobre repercusiones de liberaciones previas del mismo OMG.

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): Hominidae
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecies: Homo sapiens 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 células T autólogas modificadas genéticamente (STAb-T19) se administran por vía intravenosa y se distribuyen en el organismo del paciente, donde pueden reconocer y eliminar de forma selectiva las células tumorales que expresan CD19.

Estas células han sido modificadas *ex vivo* para secretar un anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 (19-TCE). Este anticuerpo se une simultáneamente al antígeno CD19 presente en la superficie de las células tumorales y al receptor CD3 de los linfocitos T, facilitando el acercamiento y la activación de células T efectoras frente a las células tumorales. De este modo, además de la actividad de las células T modificadas, el 19-TCE puede favorecer el reclutamiento y la activación de linfocitos T endógenos, contribuyendo a amplificar la respuesta inmunitaria antitumoral.

No se prevé ninguna interacción directa del vector lentiviral con células del paciente, ya que la transferencia génica se realiza *ex vivo* durante el proceso de fabricación del medicamento celular. Asimismo, el sistema de producción y los controles de calidad establecidos garantizan la ausencia de lentivirus competentes para replicación (RCL) en el producto final administrado al paciente.

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

No se espera ninguna.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

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

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

<p>No se espera que el organismo modificado genéticamente STAb-T19 se disemine a ningún ecosistema fuera del organismo del paciente tratado. La administración del producto celular se realiza exclusivamente en centros hospitalarios autorizados, en el contexto de un ensayo clínico, y bajo condiciones controladas de manipulación y administración.</p> <p>Las células T autólogas modificadas genéticamente se infunden directamente a pacientes con neoplasias malignas de células B que expresan CD19. Estas células dependen de las condiciones fisiológicas del organismo humano para su supervivencia y no pueden mantenerse ni proliferar en el medio ambiente ni fuera de condiciones de cultivo celular específicas. En caso de exposición accidental en individuos inmunocompetentes, se espera que las células modificadas sean eliminadas rápidamente por el sistema inmunitario y que no puedan persistir ni expandirse.</p> <p>El vector lentiviral utilizado para la transducción de las células T es deficiente en replicación y se emplea únicamente durante el proceso de modificación genética ex vivo. Las partículas virales residuales se eliminan durante las etapas de fabricación y purificación del producto celular, y el producto final se somete a controles de calidad destinados a confirmar la ausencia de lentivirus competentes para replicación (RCL).</p> <p>En consecuencia, no se prevé la diseminación del organismo modificado genéticamente a otros ecosistemas ni su establecimiento fuera del entorno clínico controlado en el que se administra el tratamiento.</p>

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:

La probabilidad de intercambio de material genético entre el organismo modificado genéticamente STAb-T19 y otros organismos presentes en el medio ambiente se considera extremadamente baja. Las células T modificadas dependen de las condiciones fisiológicas del organismo humano para su supervivencia y no pueden mantenerse ni proliferar fuera del huésped.

El vector lentiviral empleado para la modificación genética *ex vivo* es deficiente en replicación y se utiliza únicamente durante el proceso de fabricación para introducir el cassette que codifica el anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 (19-TCE). Tras la transducción, los linfocitos T modificados no contienen los elementos virales necesarios para generar nuevas partículas virales infecciosas, por lo que no se espera la movilización ni la diseminación del vector después de la infusión.

Aunque en teoría podrían existir retrovirus endógenos en el hospedador o en el entorno, la posibilidad de recombinación con el vector lentiviral utilizado se considera muy baja debido al diseño del sistema de producción, en el que las funciones virales se encuentran separadas y el vector carece de los genes necesarios para completar el ciclo replicativo.

Incluso en el caso altamente improbable de que se produjera un evento de recombinación, el transgén introducido, que codifica el anticuerpo biespecífico 19-TCE, no confiere ninguna ventaja selectiva que favorezca la persistencia o la diseminación del material genético recombinante.

b) De otros organismos al OMG:

Muy improbable.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

La modificación genética de los linfocitos T autólogos se consigue mediante la integración estable del cassette de expresión del vector lentiviral en el genoma celular. Este cassette incluye las secuencias reguladoras necesarias para la transcripción, seguidas de la secuencia que codifica el anticuerpo biespecífico anti-CD19 × anti-CD3 (19-TCE), así como los elementos regulatorios requeridos para su correcta expresión. La integración del vector en el ADN de la célula huésped permite una expresión sostenida del transgén terapéutico, lo cual constituye el mecanismo necesario para la actividad biológica del producto.

Como ocurre con otras terapias génicas basadas en vectores integrativos, existe un riesgo teórico de mutagénesis insercional asociado a la integración del vector en el genoma, especialmente si la inserción se produjera en regiones próximas a genes implicados en la regulación del crecimiento celular.

Este fenómeno ha sido descrito en algunos estudios de terapia génica realizados con

células madre hematopoyéticas CD34⁺, como en determinados ensayos de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X. Sin embargo, hasta la fecha no se ha observado evidencia de transformación maligna relacionada con inserción vectorial en ensayos clínicos que emplean linfocitos T maduros modificados genéticamente mediante vectores retrovirales o lentivirales.

Aunque el riesgo se considera bajo, los pacientes tratados en el ensayo clínico serán objeto de seguimiento a largo plazo, con el fin de detectar posibles acontecimientos adversos asociados a la integración del transgén.

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 existen.

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

No procede.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se hará un seguimiento de los pacientes una vez infundidos con los linfocitos T modificados genéticamente durante los 12 meses siguientes a la infusión para evaluar la seguridad del tratamiento. Para ello, se obtendrán muestras de los pacientes a partir de la primera semana después de la infusión, para evaluar parámetros hematológicos y cuantificar la presencia de linfocitos T modificados (OMGs) mediante citometría de flujo y mediante PCR, que al tratarse de una técnica altamente sensible y fiable permite la amplificación y detección de las secuencias de interés.

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

6. Frecuencia del seguimiento

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Medidas de limpieza y desinfección de las salas donde se va a administrar el medicamento en investigación en el ensayo clínico

Inactivación primaria

Tras la manipulación o liberación accidental:

1. **Aislar la zona afectada** inmediatamente.
2. Aplicar **desinfectantes químicos de eficacia virucida y citotóxica**, recomendados para terapias celulares:
 - Hipoclorito sódico (lejía) al 0,5–1%
 - Peróxido de hidrógeno estabilizado

- Alcohol isopropílico al 70% (solo como complemento)

B. Esterilización térmica (según tipo de material)

Para superficies térmicamente resistentes o material reutilizable:

- **Autoclave a 121–134°C** durante el tiempo estipulado (≥ 20 –30 min).
- Esto asegura la inactivación total de cualquier célula T modificada.

C. Limpieza posterior

Una vez completada la fase de desinfección:

- Limpieza estándar de la superficie con detergente neutro.
- Secado y ventilación del área.
- Verificación por personal autorizado en bioseguridad.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

A. Se evalúen efectos sobre la salud y el medio ambiente

El OMG será administrado a los pacientes. Si por cualquier motivo una vez en el centro participante no pudiera administrarse se procederá a su destrucción de forma inmediata

-

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

A. Residuos biológicos (70–90% del total de residuos generados en el proceso)

Los residuos son tipo II, concretamente:

- Residuos generados durante la preparación y manipulación del producto final (linfocitos T transducidos con el vector lentiviral).
- Los residuos derivados de la administración al paciente del OMG.
- Los residuos derivados de la limpieza de las zonas de trabajo.

El volumen de residuos generados va a ser el habitual en un procedimiento de este tipo y no van a ser grandes volúmenes. La mayor parte de los residuos van a una empresa externa especializada que se lleva los contenedores de residuos biológicos sellados y que posteriormente se inactivarán mediante autoclavado y que luego pasarán a incineración. Los residuos líquidos se tratarán con desinfectantes y no serán más de 1 L.

-

3. (b) Tratamiento de residuos

Se facilita la PNT de cada uno de los centros participantes donde se indica como se gestiona los residuos y las medidas de bioseguridad que aplican a cada centro participante en el ensayo clínico

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

A. Aislamiento del área afectada

- Cierre inmediato de accesos.
- Señalización de riesgo biológico y OMG.

B. Contención primaria

- Apagado de flujos de aire y cierre de sistemas HVAC si aplica.
- Mantener la zona bajo confinamiento hasta descontaminación completa.

C. Notificación oficial

Debe comunicarse:

- A la autoridad competente de la Comunidad Autónoma.
- Al **Consejo Interministerial de OMG (CIOMG)**.
- A la **Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB)**.

D. Descontaminación química

Usar desinfectantes aprobados para OMG y agentes biológicos:

- Hipoclorito sódico (lejía).
- Peróxido de hidrógeno.
- Etanol/isopropanol (70%) como complemento.

E. Descontaminación térmica

Para materiales reutilizables:

- Esterilización en **autoclave** (121–134°C).

F. Eliminación de material potencialmente disperso

- Absorción, recogida mecánica o aspiración con filtro HEPA para restos líquidos o sólidos.
- Evitar barrido o aerosolización.

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

- Tratamiento mediante:
 - Autoclave.
 - Incineración.
 - Confinamiento en contenedores homologados.

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

El OMG se administrará en centros hospitalarios a los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Debido a las características y naturaleza del OMG (células de Linfocitos T), este organismo no es viable fuera del paciente ya que quedaría desactivado por lo que no puede producirse la dispersión/ exposición al mismo en el exterior del organismo humano.

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

Debido a las características y naturaleza del OMG (células de Linfocitos T), este organismo no es viable fuera del paciente ya que quedaría desactivado no pudiendo contaminar a otros individuos o al medio ambiente

De todas formas durante la administración del tratamiento se establecen las medidas de seguridad específicas para la administración de OMG tal y como aparece recogido en las PNTs de cada uno de los centros participantes en el ensayo clínico

2.