

**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/26/16
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 04/06/2026	
Título del proyecto: Estudio multicéntrico, aleatorizado, de fase 3 para evaluar la eficacia de KITE-753 frente a axicabtagén ciloleucel en pacientes con linfoma de células B grandes recidivante o resistente al tratamiento tras el tratamiento de primera línea.	
d) Período propuesto para la liberación:	Del 3º cuatrimestre del 2026 al 2º cuatrimestre del 2028

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Kite Pharma Inc.
--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒ Células T autólogas genéticamente modificadas

- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) Células T humanas	

b) Identidad del OMG (género y especie)

Linfocitos T humanos transducidos con un vector lentiviral bicistrónico no replicativo (KITE-CD19/20 (pCDL8499)-LVV) para expresar receptores de antígeno quimérico (CAR) dirigidos frente a los antígenos CD19 y CD20.

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

Sí. El organismo es genéticamente estable. La estabilidad genética del LVV se evalúa por su fabricante, Kite Pharma, Inc.

La estabilidad genética del producto final se garantiza mediante las siguientes pruebas:

- Ausencia de lentivirus con capacidad de replicación
- Confirmación de la integración estable en el genoma del huésped y determinación del número de copias del vector (VCN), con establecimiento de un límite superior que contribuye a garantizar la estabilidad del genoma de la célula huésped en el producto final
- Confirmación de la integración estable mediante el número de copias del vector genómico del huésped (VCN), así como de un límite superior que refuerza la estabilidad del genoma de la célula huésped en el producto final

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: FR, NL, IT, DE, BE, PO, CZ	

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: DE, NL

- Número de la notificación:

Alemania – B/DE/26/PEIP04742

Países Bajos - IM-MV 23-023_003

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, Número de la notificación: EE. UU. (n.º de IND: 029478 [KITE-753])
- Australia (n.º de notificación: N/A)
- Canadá (n.º de notificación: N/A)
- Reino Unido (previsto)
- Israel (previsto)
- Arabia Saudí (previsto)
- Corea del Sur (previsto)

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

No se prevé impacto ambiental, ya que la liberación del producto final (linfocitos T autólogos) transducidos con el LVV se limita a su administración a pacientes en entorno hospitalario.

De acuerdo con la guía de “Buenas prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con los OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas genéticamente modificadas por medio de vectores retrovirales/lentivirales” , las células CAR-T autólogas transducidas con LVV cumplen los requisitos para una Evaluación del Riesgo Ambiental (ERA) específica; por tanto, se presenta una ERA específica para el medicamento en investigación (IMP) (Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vectors, consultado el 10 de marzo de 2026 en:

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/advtherapies/docs/gmcells_gp_en.pdf).

No se prevé que los linfocitos T autólogos humanos transducidos con LVV alcancen el medio ambiente. El riesgo global para la población y el medio ambiente 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	☒
- 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: sapiens
iv) Subespecie:
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 ☒	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

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: NA	

5. a) Técnicas de detección

Pruebas hematológicas habituales

--

5. b) Técnicas de identificación

Pruebas hematológicas habituales

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

Sí ☐	No ☒
-----------------------------	--

En caso afirmativo, especifíquese:

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

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

En caso afirmativo
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:
humanos ☐
animales ☐
plantas ☐
otros ☐
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. El OMG (Organismo Modificado Genéticamente) deriva de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de cada paciente. La fabricación tanto del vector lentiviral deficiente para la replicación como de los linfocitos T autólogos transducidos con LVV que constituyen el producto final (OMG) se realiza en Estados Unidos, fuera de la UE. Únicamente el producto final, compuesto por células CAR-T modificadas genéticamente, entra en la UE. Los linfocitos T autólogos modificados genéticamente no pueden sobrevivir fuera del paciente del que se obtuvieron. Estas células no son patógenas y no persisten ni se replican en el medio ambiente ni en otros organismos. Además, se instruye al centro de aféresis para que realice evaluaciones serológicas virales adicionales conforme a las directrices locales. No obstante, los linfocitos T autólogos del paciente deben considerarse potencialmente portadores de agentes infecciosos, ya que el cribado de patógenos transmisibles por la sangre no es exhaustivo y no puede excluir completamente la posibilidad de su presencia.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: NA
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: NA
c) Modo de reproducción Sexual ☐ Asexual ☐
d) Factores que afectan a la reproducción: NA

9. Capacidad de supervivencia

No aplica a los linfocitos T humanos

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	☐
ii) quistes	☐
iii) esclerocios	☐
iv) esporas asexuales(hongos)	☐
v) esporas sexuales (hongos)	☐
vi) huevos	☐
vii) pupas	☐
viii) larvas	☐
ix) otras (especifíquense)	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
La supervivencia de los linfocitos T humanos requiere una combinación compleja de medios de cultivo específicos, temperatura y CO ₂ . Las condiciones ambientales fuera del huésped (organismo) difieren sustancialmente y no favorecen la supervivencia de estas células (temperatura, pH, radiación UV y cambios en las condiciones biofísicas y bioquímicas).	

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos únicamente pueden transferirse entre individuos mediante inyección. No es posible su dispersión en el medio ambiente debido a su rápida inactivación y a la ausencia de una vía natural de entrada en el organismo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En el supuesto de que infundan o inyecten accidentalmente linfocitos T humanos

en una persona distinta del donante, el sistema inmunitario del receptor eliminará el producto de linfocitos (linfocitos T modificados genéticamente específicos 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)

Ninguna

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) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Expresión de receptores de antígeno quimérico (CAR) dirigidos frente a CD19 y CD20 en linfocitos T humanos para permitir el reconocimiento específico y la eliminación de células B malignas.

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 (especifiquense):	

b) Identidad del vector:

Un vector lentiviral de tercera generación, auto-inactivante (SIN), basado en el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), que codifica el transgén CAR, denominado KITE-CD19/20 (pCDL8499)-LVV (KITE)-LVV.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

El sistema de vector lentiviral se ha modificado para utilizar una proteína de la envoltura viral derivada de la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), en lugar de la proteína de envoltura del VIH-1. La VSV-G confiere un amplio tropismo celular, con capacidad para transducir células no proliferativas tan diversas como células HeLa, fibroblastos de rata y neuronas terminalmente diferenciadas (Naldini et al., 1996).

Cabe señalar que las partículas lentivirales libres se eliminan durante el proceso de fabricación y que no se ha observado la presencia de lentivirus con capacidad de replicación (RCL) en el uso clínico de vectores lentivirales (LVV) (Holzinger et al., 2016; Naldini et al., 2016; Cornetta et al., 2018).

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

Sí ☒ No ☐

Resistencia a los antibióticos ☐

Otras, (especifiquense)

El OMG presenta un fenotipo identificable. En concreto, el inserto transgénico codifica los CAR anti-CD19 y anti-CD20, que se expresan en la superficie de la membrana de los linfocitos T transducidos. La expresión superficial de los CAR puede detectarse mediante citometría de flujo.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: N/A

e) Fragmentos constituyentes del vector

El LVV consiste en un vector lentiviral auto-inactivante incompetente para la replicación, que incluye un casete para la expresión de un receptor de antígeno quimérico dirigido frente a CD19 y CD20.

Las secuencias genéticas insertadas en los linfocitos T, es decir, el provirus, comprenden los siguientes elementos: una LTR 5', una secuencia de empaquetamiento (psi), un elemento de respuesta a Rev (RRE), el cPPT, un promotor MSCV, el transgén bicistrónico CAR, un WPRE y una LTR 3'.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| i) transformación | ☐ |
| ii) electroporación | ☐ |
| iii) macroinyección | ☐ |
| iv) microinyección | ☐ |
| v) infección | ☐ |
| vi) otros, (especifíquense) | Transduction |

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, (especifíquense) | Transducción |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Para generar la estructura CAR dirigida frente a CD19/CD20, las secuencias scFv se conectan mediante un enlace intracatenario, respectivamente, y se incluyen secuencias señal humanas para facilitar la expresión del CAR en la superficie celular a través de la vía secretora.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: En el LVV, todas las secuencias del transgén CAR (incluida la dirigida frente a CD20) son de origen humano, excepto el scFv dirigido frente a CD19, que es de origen murino.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG • LTR 5' (long terminal repeat): repetición terminal larga 5' con la región U3 eliminada por motivos de seguridad • Secuencia de empaquetamiento (psi) y secuencia gag truncada (gag'): sitio de reconocimiento del ARN para el empaquetamiento • Elemento de respuesta a Rev (RRE): secuencia a la que se une la proteína Rev y que permite la exportación del ARN viral transcrito desde el núcleo al citoplasma de las células productoras • Tracto polipurínico central (cPPT): implicado en el proceso de retrotranscripción y mejora la eficiencia de transducción en el genoma de la célula huésped • Promotor del virus murino de células madre (MSCV): regula la expresión del marco abierto de lectura y de los CAR dirigidos frente a CD19 y CD20 • Marco abierto de lectura (ORF): inserto que codifica los CAR anti-CD19 y anti-CD20 • Elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE): mejora la estabilidad y la expresión del transgén CAR, minimizando la transcripción de lectura continua del promotor • LTR 3' auto-inactivante (SIN LTR): necesario para la retrotranscripción del genoma viral, con delección de la región promotora en U3 para conferir al provirus incapacidad replicativa
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	☐
Virus ARN	☒ Columna vertebral lentiviral del VIH (no presente en el producto final, salvo en las LTR SIN 5' y 3' auto-inactivantes).
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):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie: • Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1; únicamente regiones 5' y 3', excluyendo otras secuencias salvo las LTR) • Elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) • Gammaretrovirus (promotor MSCV) • Origen murino (transgén CAR frente a CD19; scFv anti-CD19) • Origen humano (transgén CAR dirigido frente a CD20)
v) Subespecie: NA

vi) Cepa: HIV-1 HXB2
vii) Cultivar/línea de reproducción: NA
viii) Patovar: NA
ix) Nombre vulgar: Lentivirus

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:	
El VIH de tipo salvaje se clasifica como organismo del grupo 3. Sin embargo, los vectores lentivirales de tercera generación, auto-inactivantes, utilizados para la transducción de linfocitos T carecen de propiedades patogénicas y no dan lugar a la formación de partículas virales con capacidad de replicación.	

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

Los CAR se introducen en los linfocitos T mediante la transducción con el vector lentiviral. Tras su integración, los linfocitos T autólogos modificados genéticamente presentan estabilidad genética. La presencia estable del inserto puede verificarse mediante la determinación de la expresión superficial de ambos CAR por citometría de flujo.

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

El vector es auto-inactivante debido a delecciones en la región U3 de las LTR 5' y 3', lo que elimina la capacidad del promotor LTR viral para producir ARN viral; por tanto, se eliminan los elementos necesarios para generar virus con capacidad de replicación.

La ausencia de los genes accesorios del VIH-1, junto con la delección de los elementos transcripcionales en las LTR 5' y 3', hace que el sistema vectorial sea incapaz de replicarse. Además, las secuencias gag/pol, env y rev no están codificadas por el LVV. Del mismo modo, los genes de empaquetamiento y estructurales no están codificados por el LVV y, por tanto, no se transfieren a las células diana. En consecuencia, las células transducidas no producirán proteínas virales y no podrán formarse nuevas partículas vectoriales. A diferencia del VIH-1 de tipo salvaje, el provirus codificado por el LVV carece de los mecanismos virales necesarios para replicarse y generar partículas virales una vez integrado en la célula huésped.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El producto final está constituido por linfocitos T humanos, que no pueden sobrevivir fuera del organismo humano. En los pacientes, la expresión del CAR en los linfocitos T transducidos puede determinarse mediante citometría de flujo.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

El OMG puede identificarse en los pacientes mediante citometría de flujo. Las copias integradas del vector lentiviral pueden identificarse en los linfocitos T mediante PCR digital en gotas (ddPCR).

Los linfocitos T humanos, tanto transducidos con LVV como no transducidos, no pueden sobrevivir fuera del organismo humano. En los pacientes, la expresión del CAR en los linfocitos T transducidos puede determinarse mediante citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

La terapia con células CAR-T no se liberará al medio ambiente. La terapia con células autólogas modificadas consiste en un proceso mediante el cual se recogen los linfocitos T de un paciente y posteriormente se modifican genéticamente para introducir un receptor específico de linfocito T o un CAR dirigido frente a un antígeno diana expresado en la superficie celular de determinadas neoplasias

(Johnson et al., 2006; Kochenderfer y Rosenberg, 2013; Robbins et al., 2015). Estas células CAR-T modificadas se reintroducen en el mismo paciente. Estas células CAR-T modificadas representan un enfoque prometedor para el tratamiento del cáncer (Holzinger et al., 2016). Las células no pueden sobrevivir fuera del organismo del paciente ni en otros individuos.

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: La administración debe realizarse en un entorno hospitalario en el marco de un ensayo clínico.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): • Hospital Universitario de Salamanca, Paseo de San Vicente 58-18, 37007 Salamanca • Institut Catala d'Oncologia, Gran Via, 199-203 l'Hospitalet de Llobregat, 08908, Barcelona • Hospital Clinic de Barcelona, Carrer de Villarroel 170, 08036, Barcelona • Clinica Universidad de Navarra, Av. Pio XII, 36, 31008 Pamplona, Navarra • Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. Colmenar Viejo km 9.100 cp 28034 Madrid • Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 46, 28007, Madrid • Hospital Universitari Vall D'Hebron, PASSEIG VALL D'HEBRON 119, Horta-Guinardó, 08035 Barcelona • Hospital Universitario Virgen del Rocío, AVDA. MANUEL SIUROT S/N, 41012, Sevilla • Hospital Universitario 12 de Octubre, Avd Cordoba S/N Madrid 28041 • Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda Blasco Ibañez 17, Valencia 46010
b) Área del lugar (m²): i) lugar real de la liberación (m²): NA ii) área de liberación más amplia (m²): NA
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: Ningún lugar se verá afectado. Las medidas de contención durante la administración de KITE-753 impedirán su liberación al medio ambiente. Se deben utilizar equipos de protección individual estándar y adoptar medidas estériles/asépticas para evitar la exposición a la sangre y a los fluidos de los profesionales sanitarios implicados en la administración del medicamento. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del organismo humano y serían

eliminados por el sistema inmunitario en un receptor distinto del paciente (Welsh et al., 1975; Welsh et al., 1976).
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: NA

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: OMG es un tratamiento administrado por perfusión intravenosa. El medicamento KITE-753 se formula para proporcionar una dosis objetivo de hasta 2×10^5 células CAR-T/kg de peso corporal. En los participantes con un peso ≥ 100 kg, se administrará una dosis máxima fija de 2×10^7 células.
b. Duración de la operación: Se prevé que todo el procedimiento de administración, incluida la preparación del sistema de perfusión, dure menos de 24 horas.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Kite proporcionará un Manual del Producto en Investigación que incluirá instrucciones para el uso seguro, la manipulación y la eliminación del medicamento en investigación (IMP) y de los materiales asociados. Todo el personal implicado en el centro recibirá formación en las buenas prácticas que deben aplicarse durante la administración y la eliminación de cualquier producto biológico. La eliminación de los residuos se llevará a cabo como residuos con riesgo biológico, de conformidad con los procedimientos de los centros participantes en el ensayo.

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

Las salas de tratamiento de los hospitales deben cumplir las condiciones de higiene requeridas para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos. El medicamento en investigación (IMP) se almacena en fase de vapor de nitrógeno líquido a ≤ -150 °C hasta su administración.

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 se han identificado posibles riesgos para el medio ambiente ni para la salud humana asociados al PMI. Hasta la fecha, solo un número limitado de pacientes ha recibido el medicamento en investigación (IMP). Hasta el momento, los acontecimientos adversos notificados por los investigadores son coherentes con el perfil de seguridad observado en otros productos de células CAR-T dirigidas frente a CD19.

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:	sapiens
v) Subespecies:	
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	
viii) Patovar:	
ix) Nombre vulgar:	

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

El OMG está diseñado para expresar dos CAR, es decir, proteínas de fusión que consisten en un fragmento variable de cadena única derivado de anticuerpo (scFv), capaz de reconocer un antígeno extracelular específico, combinado con dominios de activación de los linfocitos T localizados en la porción intracelular de la molécula. El mecanismo de acción se describe en (C) 6.(a) Composición del inserto, apartado superior. Los estudios de expresión génica y proteica han demostrado que tanto CD19 como CD20 se expresan ampliamente en determinados linfomas de células B, incluido el linfoma de células B grandes (LBCL). El medicamento en investigación (IMP) es una terapia de células CAR-T de doble diana capaz de erradicar tumores de células B mediante el targeting selectivo de CD19, CD20 o ambos antígenos.

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

Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del organismo humano ni en otros organismos. La interacción con otras especies es altamente improbable.

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

- ☐ Ninguno, salvo en los pacientes que reciben el producto final compuesto por linfocitos T autólogos transducidos con LVV. La exposición requiere la administración directa mediante perfusión del producto final.
- ☐ Las personas inmunodeprimidas distintas de los pacientes no participarán en la administración del medicamento en investigación (IMP). Los individuos con un sistema inmunitario competente eliminarían rápidamente el IMP en caso de inyección accidental.
- ☐ La exposición por simple contacto con la sangre de pacientes tratados no dará lugar a la transmisión del IMP, ya que este se inactiva rápidamente en condiciones ambientales.

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):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

b) De otros organismos al OMG: Ninguna

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: NA

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

No se han realizado simulaciones distintas de los ensayos clínicos iniciales con terapias similares.

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

Ninguna

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia, expansión, persistencia e inmunofenotipo de las células derivadas del IMP se monitorizarán en la sangre de los pacientes tratados principalmente mediante análisis por PCR, complementado con citometría de flujo. La expansión y la persistencia en sangre periférica también se monitorizarán mediante PCR digital en gotas (ddPCR). Las muestras de sangre se recogerán de acuerdo con el Manual del Producto en Investigación y el plan de gestión de riesgos.

Dado que el IMP está compuesto por linfocitos T transducidos con vectores lentivirales, la presencia de lentivirus con capacidad de replicación (RCL) en la sangre de los sujetos tratados se monitorizará durante 15 años. El riesgo de presencia o formación de RCL es muy bajo.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

NA

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

NA

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

NA

5. Duración del seguimiento

La monitorización se realizará de forma periódica durante 5 años, y se llevarán a cabo pruebas adicionales para la detección de lentivirus con capacidad de replicación (RCL) en muestras obtenidas de pacientes tratados con el IMP durante un periodo de 15 años.

6. Frecuencia del seguimiento

Se obtendrán muestras de sangre en distintos momentos tras la perfusión para la determinación de lentivirus con capacidad de replicación (RCL): a los 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Tras los 12 meses, se seguirán recogiendo muestras, pero únicamente se analizarán si existe sospecha clínica de un evento de RCL/retrovirus con capacidad de replicación (RCR) y/o si una muestra de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) del participante resulta positiva para RCL/RCR en cualquier momento dentro del primer año tras la perfusión.

Durante el segundo año y posteriormente, las muestras para RCL/RCR se continuarán recogiendo y analizando de forma anual mientras los participantes permanezcan en el estudio y, con posterioridad, hasta un máximo de 15 años en el estudio de seguimiento a largo plazo (LTFU).

Si un participante fallece o desarrolla una neoplasia secundaria de origen en células T durante el estudio o el seguimiento, se deberá hacer todo lo posible para detectar transgenes de CAR o RCL/RCR en la sangre, así como en muestras de biopsia del tejido neoplásico o en tejidos relevantes obtenidos en autopsia.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies de trabajo que entren en contacto con el OMG se desinfectarán utilizando una solución de etanol al 70 %. La habitación del paciente, tras su uso, se limpiará de acuerdo con los procedimientos estándar de limpieza y desinfección hospitalaria, por ejemplo, mediante una solución de peróxido de hidrógeno (Aseptix 2 %) o conforme a las directrices del centro.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Las bolsas vacías y los componentes utilizados del sistema de administración (p. ej., línea de perfusión, cánula, agujas y jeringas), así como las gasas, los equipos de protección individual (p. ej., guantes, etc.) y los materiales empleados para la recogida de muestras de fluidos corporales tras la administración.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los objetos punzantes y/o cortantes, como las agujas, se eliminarán en contenedores adecuados para objetos punzantes y se incinerarán. Los materiales desechables, como jeringas, tubos, catéteres y residuos quirúrgicos (guantes, gasas), serán tratados y eliminados como residuos con riesgo biológico.

Todos los materiales quirúrgicos (instrumental quirúrgico, ropa de cama) se recogerán y se esterilizarán en autoclave antes de su lavado o, alternativamente, se tratarán y eliminarán como residuos de OMG. Todo el material quirúrgico no desechable se limpiará utilizando un desinfectante químico con actividad viricida demostrada (p. ej., solución de hipoclorito o etanol al 70 %) y posteriormente se tratará conforme a los procedimientos estándar del centro.

Los residuos se gestionarán como residuos con riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos de cada hospital.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

El riesgo para la salud y el medio ambiente se considera insignificante.

El medicamento en investigación (IMP) se administra mediante perfusión intravenosa. En caso de vertido, el área afectada, una vez cubierta con material absorbente, se descontaminará utilizando desinfectantes adecuados. Se dispondrá en todo momento de un kit para la gestión de derrames durante el procedimiento de administración.

Los detalles se recogen en el Manual del Investigador, que describe los procedimientos de manipulación, almacenamiento y administración, y que se facilitará a los centros durante la visita inicial (previa al inicio del estudio).

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

Se eliminarán como residuos con riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos de cada hospital.

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

NA

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

No procede, salvo en caso de inyección accidental en personal sanitario, en cuyo caso se procederá a la desinfección del lugar de la inyección y al seguimiento en caso de aparición de síntomas relacionados con una respuesta inmunitaria frente al IMP.

References

- Holzinger A, Barden M, Abken H. The Growing World of CAR T Cell Assays: A Systematic Review. *Immunological Immune Against Cancer*. 2016; 65(12):1433-50.
- Hudecek M, Einsele H. Myeloma CARs are entering the clinical setting. *Blood*. 2016; 128(13):1667-8.
- Johnson LA, Heemskerk B, Powell DJ, Jr., Cohen CJ, Morgan RA, Dudley ME, Robbins PF, Rosenberg SA. Gene transfer of reactive TCR to the tumor confers both high tumor avidity and tumor reactivity to non-reactive peripheral blood mononuclear cells and tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol*. 2006; 177(9):6548-59.
- Khattar P, Pichardo J, Jungbluth A, Gao Q, Smith EL, Roshal M, Dogan A. The B-cell maturation antigen is expressed exclusively in a wide range of B-cell and plasma neoplasms and as a potential therapeutic target for DLBCL-targeted therapies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2017; 2755; Oral session 622.
- King DF, Siddiqui AA, Buffa V, Fischetti L, Gao Y, Stieh D, among others. Mucosal tissue tropism and spread of the acute chimeric envelope expressing virus subtype B, subtype B. *J Virol*. 2013; 87(2):890-9.
- Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treatment of B-cell cancer with anti-CD19 chimeric antigen receptor-expressing T-cells. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013; 10(5):267-76.
- Robbins PF, Kassim SH, Tran TL, Crystal JS, Morgan RA, Feldman SA, among others. A pilot trial using genetically modified lymphocytes with a NY-ESO-1 reactive T cell receptor: long-term follow-up and correlation with response. *2015 Clin Cancer Resolution*; 21(5):1019-27.
- Schwaller J, Schneider P, Mhawech-Fauceglia P, McKee T, Myit S, Matthes T, et al. Neutrophil-derived APRIL concentrated in proteoglycan tumor lesions correlates with the aggressiveness of human B-cell lymphoma. *Blood*. 2007; 109(1):331-8.
- Schwaller J, Went P, Matthes T, Dirnhofer S, Donze O, Mhawech-Fauceglia P, Myit S, Huard B. Paracrine promotion of tumor development by TNF APRIL ligand in Hodgkin's disease. *Leukemia*. 2007; 21(6):1324-7.
- Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy*. 2015; 7(11):1187-99.
- Welsh RM, Jr., Cooper NR, Jensen FC, Oldstone MB. Human serum smooths RNA tumor viruses. *Nature*. 1975; 257(5527):612-4.
- Welsh RM, Jr., Jensen FC, Cooper NR, Oldstone MB. Inactivation of oncornavirus lysis by human serum. *Virology*. 1976; 74(2):432-40.
- Whitlow M, Bell BA, Feng SL, Filpula D, Hardman KD, Hubert SL, among others. An improved bond for single-chain PV with reduced aggregation and increased proteolytic stability. *Protein engineering*. 1993; 6(8):989-95.