

**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

Ensayo clínico en el que se utiliza el organismo modificado genéticamente cemacabtagene ansegedleucel (también conocido como cema-cel, ALLO-501A).

a) Estado miembro de la notificación:	España (ES)
b) Número de la notificación:	B/ES/26/38
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	24/08/2026
d) Título del proyecto:	Estudio aleatorizado y en abierto para evaluar la eficacia y la seguridad del cemacabtagene ansegedleucel en participantes con enfermedad mínima residual tras responder al tratamiento de primera línea para el linfoma de linfocitos B grandes (ALPHA3)
e) Período propuesto para la liberación:	29 de enero de 2027 – 30 de enero de 2033

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Allogene Therapeutics Inc., 210 E. Grand Ave South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos
-------------------------------------	---

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:		
a)	Viroide	☐
	Virus ARN	☐
	Virus ADN	☐
	Bacteria	☐

Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

El OMG, cemecabtagene ansegedleucel (cema-cel, ALLO-501A), está compuesto por linfocitos T alogénicos de *Homo sapiens* derivados de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de donantes sanos. Las células se modifican genéticamente *ex vivo* mediante un vector lentiviral (LVV) no replicativo, autoinactivante, que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el clúster de diferenciación 19 (CD19).

Las células se modifican posteriormente mediante la edición genética con nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción (TALEN[®]) para inactivar los genes del receptor alfa constante de las células T (*TRAC*) y *CD52*.

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

Se considera que el OMG es genéticamente estable. El transgén CAR se integra de forma estable en el genoma de las células T modificadas. La edición génica da lugar a una alteración permanente de los genes *TRAC* y *CD52*.

La estabilidad genética se garantiza mediante controles de fabricación y la caracterización del producto.

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

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

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: ES

- Número de la notificación:

B/ES/23/07

- Estado miembro de la notificación: DE

- Número de la notificación:

B/DE/23/PEIPB00305

- Estado miembro de la notificación: AT

- Número de la notificación:

B/AT/05/23

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

Sí ☒

No ☐

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:

Estados Unidos

- Número de la notificación:

IND 019328

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:

Canadá

- Número de la notificación:

Notificación de sustancias nuevas (NSN) n.º 21493

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:

Australia

- Número de la notificación:

CTN-2025-CTN-03885-1

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

No se prevé que el suministro controlado de cema-cel a los centros del ensayo clínico y su administración a un número limitado de participantes en el estudio clínico ALPHA3 tengan ningún impacto medioambiental. El almacenamiento, la manipulación y la eliminación de residuos se llevan a cabo en condiciones estrictamente controladas, y no se prevé que el producto en investigación (PEI) se libere al medio ambiente.

En el caso poco probable de que se produjera una exposición accidental al medio ambiente (p. ej., una rotura del envase), las células perderían rápidamente su viabilidad, ya que las células T modificadas genéticamente requieren condiciones *ex vivo* especializadas para mantener su viabilidad y funcionalidad.

Por lo tanto, se considera que el riesgo medioambiental derivado de la administración del medicamento cema-cel a los participantes en este ensayo clínico (incluida la eliminación, manipulación o liberación accidental) es 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: Homo sapiens
iv) Subespecie: N/A
v) Cepa: Linfocitos T
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
vii) Nombre vulgar: Linfocitos T humanos, células T

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 ☒ No aplicable a células humanas

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

Sí ☐ No ☒ No aplicable a células humanas

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua ☐

Suelo, en libertad ☐

Suelo, en simbiosis radicales de plantas ☐

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas ☐

En simbiosis con animales ☐

Otros , (especifiquense): No aplicable a células humanas

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No aplicable a células humanas

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (por ejemplo, citometría de flujo).

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (p. ej., 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.

Las células T alogénicas no son patogénicas y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano. El OMG se prepara a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de donantes sanos, obtenidas mediante un procedimiento estándar de leucaféresis. Los donantes dan negativo en las pruebas de detección del citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis E (VHE), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH 1/2), el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipos I/II, el virus del Nilo Occidental (VNO), el *Treponema pallidum* (sífilis), el toxoplasma, la babesiosis y el *Trypanosoma cruzi*. Por lo tanto, el riesgo es similar al de la sangre humana, que puede contener patógenos transmitidos por la sangre.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplicable a células humanas

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

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	☐ (No)
ii) quistes	☐ (No)
iii) esclerocios	☐ (No)
iv) esporas asexuales(hongos)	☐ (No)
v) esporas sexuales (hongos)	☐ (No)
vi) huevos	☐ (No)
vii) pupas	☐ (No)
viii) larvas	☐ (No)
ix) otras (especifíquense) No aplicable a células humanas.	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: No aplicable	
Las células T humanas requieren condiciones específicas de cultivo celular <i>ex vivo</i>, entre las que se incluyen una temperatura controlada (37 °C), una atmósfera de CO₂ y medios de cultivo celular definidos, para mantener su viabilidad fuera del cuerpo humano. Las condiciones ambientales que se alejan de este entorno (por ejemplo, cambios de temperatura, pH, exposición a los rayos UV y factores biofísicos o bioquímicos) no favorecen la supervivencia ni el funcionamiento de las células.	

10. a) Vías de diseminación

Las células T humanas solo pueden transmitirse entre personas mediante inyección. No se prevé su diseminación en el medio ambiente, ya que las células pierden rápidamente su viabilidad en caso de liberación accidental y carecen de una vía natural de entrada en el organismo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No aplicable. Véase más arriba. En caso de que las células T humanas se inyectaran accidentalmente en una persona distinta del paciente al que estaban destinadas, es de esperar que el sistema inmunitario del receptor elimine dichas células.

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)

Los linfocitos T del donante, de los que se deriva el OMG, no han sido modificados genéticamente previamente.

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) | ☒ |

Alteración de los loci *TRAC* y *CD52* mediante la tecnología de edición de genes TALEN. Las células se editarán en estos dos loci genómicos mediante una rotura de doble cadena del ADN provocada por las nucleasas TALEN. Estas roturas de doble cadena de ADN se repararán mediante la unión de extremos no homólogos, lo que creará pequeñas inserciones y deleciones de nucleótidos en los loci genómicos previstos, lo que provocará la inactivación de los genes correspondientes.

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Cema-cel se ha diseñado usando un vector lentiviral (LVV) autoinactivante e incapaz de replicarse que da lugar a la integración del transgén en el genoma de las células T y a la expresión de un CAR anti-CD19 en la superficie de las células T, lo que redirige a estas últimas para que ataquen y eliminen las células tumorales que expresan CD19.

Además, Cema-cel se ha diseñado utilizando la tecnología de edición genética TALEN para introducir alteraciones específicas en los genes *TRAC* y *CD52* mediante la transfección de dos pares de ARNm de TALEN. La inactivación de *CD52* provoca la pérdida de la expresión de CD52 en la superficie celular. La alteración de *TRAC* da lugar a la eliminación de un complejo funcional TCR α/β en la superficie celular, evitando así el reconocimiento de incompatibilidades de HLA entre donante y receptor y reduciendo el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

--

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: El vector lentiviral ALLO-501A es un vector lentiviral de 3. ^a generación, autoinactivante (SIN) e incapaz de replicarse, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y pseudotipado con la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSVg). El vector lentiviral ALLO-501A codifica un CAR anti-CD19.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: La proteína de la envoltura del VSVg proporciona un amplio tropismo celular para la transducción de una amplia variedad de tipos de células de mamíferos.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí ☒	No ☐
Resistencia a los antibióticos	☐

Otras, (especifíquense) ☒ El vector viral codifica un CAR anti-CD19 que se integra de forma estable en el genoma de las células T diana. La presencia de secuencias de provirus y secuencias transgenes se identifica mediante qPCR. A continuación, las células T transducidas se identifican mediante citometría de flujo para detectar la expresión del CAR. Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: N/A													
e) Fragmentos constituyentes del vector El vector es un vector lentiviral de tercera generación, autoinactivante e incapaz de replicarse, derivado del VIH-1. El genoma del vector lentiviral contiene secuencias virales no codificadoras y el casete de expresión del transgén. El casete de expresión del transgén está flanqueado por repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3' y contiene una señal de empaquetamiento Ψ, un <i>gag</i> truncado, un elemento de respuesta Rev (RRE), una secuencia del tracto de polipurina central (cPPT) y un elemento regulador postranscripcional de la marmota mutado (WPRE). El casete de expresión del transgén está bajo el control del promotor del factor de elongación humano 1 (EFS) alfa corto y codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. El transgén CAR está formado por una secuencia líder de la cadena ligera kappa de ratón fusionada en secuencia con un dominio de unión de un fragmento variable de cadena única (scFv) derivado del clon de hibridoma murino anti-CD19 4G7, un dominio bisagra CD8α y transmembranario humano, y los dominios intracelulares humanos 4-1BB (CD137) y CD3ζ de coestimuladores y señalización, respectivamente. El vector está pseudotipado con la glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). El vector es incapaz de replicarse y carece de los elementos genéticos necesarios para la producción de partículas virales infecciosas.													
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor <table> <tr> <td>i) transformación</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>ii) electroporación</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>iii) macroinyección</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>iv) microinyección</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>v) infección</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>vi) otros, (especifíquense)</td> <td>☒ Transducción</td> </tr> </table>		i) transformación	☐	ii) electroporación	☐	iii) macroinyección	☐	iv) microinyección	☐	v) infección	☐	vi) otros, (especifíquense)	☒ Transducción
i) transformación	☐												
ii) electroporación	☐												
iii) macroinyección	☐												
iv) microinyección	☐												
v) infección	☐												
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 | ☐ |
| ii) microinyección | ☐ |
| iii) macroencapsulación | ☐ |
| iv) macroinyección | ☐ |
| v) otros, (especifíquense) | ☒ |

Además de la transducción *ex vivo* con el LVV, las células T de donantes sanos se someten a electroporación *ex vivo* con ARNm de TALEN para introducir alteraciones específicas en los genes *TRAC* y *CD52*.

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Ver la respuesta al punto 4(e).

El inserto codifica un CAR dirigido contra el antígeno CD19. El CAR está compuesto por un fragmento variable (scFv) de un anticuerpo murino de cadena única anti-CD19 humano, un dominio bisagra CD8 α y transmembranario humano, y los dominios de señalización intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3 ζ (receptor ζ de células T) humanos.

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

Todas las secuencias del transgén CAR son de origen humano, excepto el scFv anti-CD19, que es de origen murino.

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

ALLO-501A está compuesto por células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra CD19, que son células T alogénicas modificadas genéticamente para expresar un CAR formado por un dominio dirigido contra CD19 fusionado con dominios de señalización intracelular.

El dominio dirigido contra el CD19 es un fragmento variable de cadena única (scFv) derivado del anticuerpo murino anti-CD19 humano 4G7, que confiere especificidad de unión al antígeno, lo que permite que el CAR reconozca y se una al CD19 expresado en la superficie de las células diana.

El dominio bisagra CD8 α y transmembranario fija el CAR a la membrana de células T y proporciona un espacio estructural entre el dominio extracelular de unión al antígeno y la superficie celular, lo que facilita la orientación adecuada del receptor y el acoplamiento al antígeno.

El dominio coestimulador intracelular 4-1BB (CD137) proporciona una señal coestimuladora tras la unión al receptor, lo que favorece una mayor proliferación, persistencia y supervivencia de células T.

El dominio de señalización intracelular CD3 ζ proporciona la señal de activación de células T primaria tras la unión al antígeno, lo que da inicio a las cascadas de señalización posteriores necesarias para la función efectora de las células T.

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Rodentia , Primates
ii) Familia (plantas): N/A (no son plantas)
iii) Género: N/A
iv) Especie: Mus musculus ; Homo sapiens
v) Subespecie: N/A
vi) Cepa: N/A
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: Ratón ; seres humanos. El inserto de transgén es el casete de expresión del CAR y sus componentes proceden de dos organismos donantes: una secuencia líder de la cadena ligera kappa de ratón (Mus musculus) y un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 derivado del clon de hibridoma murino 4G7, así como los dominios de bisagra CD8 α /transmembranario y de señalización intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3 ζ del ser humano (Homo sapiens).

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: No aplicable		

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

Sí ☐	No ☒
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
Especifíquese		

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

Mediante la modificación genética *ex vivo* de células T alogénicas, el CAR contra CD19 se introduce en el genoma de las células T a través de un vector lentiviral. El material genético insertado se integra de forma estable en el genoma del huésped y no tiene capacidad de replicación.

Además, la edición génica de los genes *TRAC* y *CD52* se lleva a cabo mediante electroporación de ARNm de TALEN.

El OMG (cema-cel) es genéticamente estable y se somete a un análisis de cariotipo como parte del panel de control de calidad (CC) realizado antes de la liberación del producto.

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? <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="text-align: right; width: 60%;">animales</td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="text-align: left;">☐ No aplicable</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">plantas</td> <td></td> <td style="text-align: left;">☐ No aplicable</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">otros</td> <td></td> <td style="text-align: left;">☐ No aplicable</td> </tr> </table>			animales		☐ No aplicable	plantas		☐ No aplicable	otros		☐ No aplicable
animales		☐ No aplicable									
plantas		☐ No aplicable									
otros		☐ No aplicable									

- 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 OMG no se considera patogénico. El vector lentiviral usado para la modificación genética es deficiente en replicación y no produce partículas virales infecciosas. De hecho, se han eliminado de este vector viral las secuencias del VIH que confieren infectividad y potencial de replicación. Los elementos genéticos insertados no codifican factores patogénicos o peligrosos conocidos. Teniendo en cuenta las condiciones y las etapas de lavado del proceso de fabricación, se prevé que haya una cantidad insignificante de partículas del vector lentiviral infecciosas residuales en el medicamento cema-cel.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente no son aplicables debido a la falta previsible de persistencia ambiental.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Las células T genéticamente modificadas se someten a análisis para confirmar que la expresión del transgén está presente en las células. Estos análisis se realizan mediante citometría de flujo para detectar la expresión del transgén. La presencia de la secuencia del transgén en el genoma de las células T también se identifica mediante qPCR.

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de la liberación es llevar a cabo un estudio clínico para evaluar la eficacia y la seguridad de cema-cel en participantes con linfoma de linfocitos B grandes. El OMG cema-cel se administrará a los participantes seleccionados para el ensayo clínico mediante perfusión intravenosa en un entorno hospitalario. Cema-cel no está destinado a ser liberado en el medio ambiente. No se prevé que suponga ningún beneficio ni perjuicio para el medio ambiente.

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

Sí ☒

No ☐

En caso afirmativo, especifíquese: El OMG se administrará en un hospital o centro de tratamiento, como parte de un ensayo clínico; por lo tanto, el lugar de administración será diferente.

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El ensayo clínico se llevará a cabo en 3 centros de España, tal y como se indica a continuación: • Institut Català d'Oncologia, Avinguda de la Gran Vía de l'Hospitalet 199-203, 08908, L'Hospitalet de Llobregat • Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona • Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041, Madrid
b) Área del lugar (m²): No aplicable. El centro de administración es un hospital o centro de tratamiento. i) lugar real de la liberación (m²): No aplicable. ii) área de liberación más amplia (m²): No aplicable.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No aplicable. No se prevé que se vean afectados lugares del entorno situados fuera del hospital o del centro de tratamiento.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplicable. No se prevé que se produzca ninguna interacción con la flora y la fauna.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Cema-cel se administra mediante una única perfusión intravenosa a la dosis clínica prevista, según lo establecido en el protocolo del estudio clínico. El OMG no está destinado a su liberación en el medio ambiente.
b. Duración de la operación: Todo el proceso, desde el comienzo de la descongelación (extracción del almacenamiento en nitrógeno líquido) hasta la finalización de la administración de cema-cel, debe completarse en un plazo de 2 horas.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: La manipulación, el almacenamiento, el transporte y la administración de cema-cel se llevan a cabo en condiciones controladas en los centros clínicos, de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de cada centro y con el

Manual del producto en fase de investigación. El producto se conserva en contenedores estancos y esterilizados, y su manipulación se realiza siguiendo las prácticas del nivel de bioseguridad 1 (BSL-1) y la técnica aséptica. Solo participará en el procedimiento clínico el personal del centro clínico que haya recibido la formación adecuada sobre la manipulación, preparación y administración del PEI, así como los procedimientos y normas de higiene relativos a la manipulación de materiales infecciosos. Dicho personal utilizará el equipo de protección individual adecuado. El producto se transportará dentro de las instalaciones en contenedores cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Todos los materiales se gestionan de forma que se evite su exposición al medio ambiente, y los residuos, los productos no utilizados y los materiales contaminados se eliminan de acuerdo con los procedimientos establecidos para riesgos biológicos, lo que incluye la contención, la descontaminación y la incineración, cuando proceda. En caso de derrame accidental, se aplican procedimientos de desinfección específicos para garantizar una inactivación eficaz.

En conjunto, estas medidas garantizan que se reduzca al mínimo la posibilidad de que las células modificadas genéticamente se propaguen fuera del centro clínico.

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

Antes de la administración, cema-cel se conserva en fase gaseosa de nitrógeno líquido. Cema-cel se descongelará y se administrará a los participantes en el estudio ALPHA3 en un hospital o centro de tratamiento a temperatura ambiente.

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

Cema-cel se ha administrado en estudios clínicos previos realizados en la Unión Europea y otras regiones en entornos clínicos controlados.
En todos estos estudios no se han observado evidencias de efectos adversos sobre el medio ambiente o la salud humana.
No se ha identificado persistencia en el medio ambiente, transmisión secundaria ni aparición de lentivirus con capacidad de replicación.

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

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

Cema-cel está diseñado para actuar sobre las células que expresan CD19. Las células T genéticamente modificadas expresan un CAR anti-CD19, lo que permite reconocer y unirse específicamente a las células CD19-positivas. Al interactuar con las células diana, las células T cema-cel se activan y ejercen la actividad citotóxica, lo que da como resultado la eliminación de las células B que expresan CD19.

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

No se prevén otras interacciones significativas con organismos del medio ambiente.

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

Sí	No ☒	No se sabe
Especifíquese:		

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

No se prevé que ningún ecosistema ambiental relevante resulte expuesto como consecuencia del uso clínico de cema-cel. El único entorno biológico relevante que podría verse expuesto es el del paciente tratado tras la administración en condiciones clínicas controladas.

Cema-cel es un producto de células T alogénicas administrado tras una quimioterapia de linfodepleción y permanece confinado en el receptor. Se prevé que su persistencia en el paciente sea limitada, ya que las células están sujetas al rechazo inmunomediado tras la recuperación del sistema inmunitario del paciente. Por consiguiente, no se espera que se establezca a largo plazo ni que se produzca una proliferación descontrolada.

No se prevé su propagación a compartimentos ambientales externos. La exposición requeriría una inyección directa, y los escenarios de exposición accidental (por ejemplo, la manipulación o el contacto con fluidos biológicos) no darían lugar a su establecimiento, ya que las células pierden rápidamente su viabilidad y funcionalidad fuera de las condiciones fisiológicas.

Teniendo en cuenta estas características, no se prevé que cema-cel se establezca en los ecosistemas 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

No aplicable.

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: No es posible. Las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano, no se pueden propagar en el entorno y se prevé que haya una cantidad insignificante de partículas de vector lentiviral infecciosas residuales en el medicamento cema-cel.
b) De otros organismos al OMG: No es posible

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No aplicable

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 aplicable.

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

No se considera necesario realizar un seguimiento del OMG en el medio ambiente, ya que este no se libera al medio ambiente y no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano. Se realiza un seguimiento de los participantes de acuerdo con el protocolo clínico, lo que incluye la evaluación de la persistencia de las células genéticamente modificadas y el seguimiento de la presencia de lentivirus con capacidad de replicación mediante ensayos validados (métodos basados en la PCR y en citometría).

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable. El PEI que contiene el OMG no se libera al medio ambiente.

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

No aplicable. El PEI que contiene el OMG no se libera al medio ambiente.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplicable. El PEI que contiene el OMG no se libera al medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

El seguimiento de los participantes del estudio se llevará a cabo tal y como se describe en el protocolo clínico, lo que incluye la evaluación periódica de los participantes para detectar la persistencia de células genéticamente modificadas y de lentivirus con capacidad de replicación.

El seguimiento a largo plazo se lleva a cabo de acuerdo con lo establecido en las directrices normativas aplicables para productos de terapia génica.

6. Frecuencia del seguimiento

El protocolo clínico describe la frecuencia de los controles para todos los participantes.

Se realizará un seguimiento de los participantes en el estudio tres veces durante la primera semana, dos veces durante la segunda semana y una vez a la semana durante las siguientes dos semanas posteriores al tratamiento. Se realiza una visita de seguimiento el día 45 después de la aleatorización, luego una vez al mes en los meses 6 y 9, después de lo cual las visitas son cada tres meses hasta el mes 24. Las visitas de seguimiento restantes son cada 6 meses hasta el mes 60. El seguimiento a largo plazo continuará en un estudio independiente durante un máximo de 15 años.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las actividades relacionadas con cema-cel se llevan a cabo en condiciones clínicas controladas, y todas las superficies o material que puedan quedar expuestos durante su manipulación o administración se tratan de acuerdo con los procedimientos institucionales estándar para materiales biológicos, lo que incluye la limpieza y desinfección rutinarias. Para la descontaminación y la desinfección se utilizarán desinfectantes y métodos validados adecuados.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se requiere ningún tratamiento posterior a la liberación del OMG tras su administración al participante en el estudio.

Cema-cel está destinado a la actividad *in vivo* y está sujeto a procesos de eliminación biológicos naturales en el receptor. El producto residual, si lo hubiera, se maneja y se desecha como material de riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos institucionales y el Manual del producto en investigación.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos generados se limitan a materiales utilizados en la preparación y administración del producto, incluidos viales vacíos, jeringas, agujas, tubos de perfusión y equipos de protección.

Tras la administración, es posible que quede una cantidad mínima de material residual (por ejemplo, volúmenes pequeños retenidos en el tubo de perfusión). En casos excepcionales de administración incompleta, es posible que sea necesario desechar el producto no utilizado de acuerdo con los requisitos normativos locales y de la institución.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales de residuos que puedan contener cema-cel se manipulan como residuos de riesgo biológico.

Los residuos se recogen, se almacenan y se eliminan de conformidad con los requisitos normativos institucionales y locales, lo que incluye su inactivación adecuada (por ejemplo, desinfección química o en autoclave) y su traslado a instalaciones autorizadas de gestión de residuos para su eliminación definitiva (por ejemplo, incineración).

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

En el caso poco probable de que se produzca una exposición o un derrame accidental, se aplicarán los procedimientos adecuados de contención, limpieza y desinfección para materiales biológicos, de conformidad con los procedimientos institucionales. Los kits para derrames, que contienen una solución de descontaminación, así como los EPI desechables adecuados y los materiales para la limpieza de derrames, deben estar disponibles en todo momento cuando se manipule el PEI.

Debido a la viabilidad limitada de las células fuera de las condiciones controladas, no se prevé que se produzca una propagación ambiental.

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

La eliminación del OMG de las zonas potencialmente afectadas se lleva a cabo mediante procedimientos de limpieza y desinfección con agentes eficaces contra materiales biológicos, aplicados de acuerdo con los procedimientos institucionales en caso de derrames.

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 aplicable. No se prevé que se produzca una exposición de plantas, animales o materiales ambientales en las condiciones de uso controladas.

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

En el caso poco probable de que se produjera una exposición involuntaria, se aplican las medidas médicas y de seguridad adecuadas, de conformidad con los procedimientos institucionales.

El uso clínico controlado de cema-cel, junto con su limitada viabilidad fuera de las condiciones fisiológicas, respalda la idea de que los riesgos para la salud humana y el medio ambiente se consideran insignificantes cuando se siguen los procedimientos estándar.

--