

**MODELO DE INFORMACIÓN DE NOTIFICACIÓN RESUMIDA PARA 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>B/ES/19/15</b>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	25/10/2019
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico fase I/IIa para evaluar la viabilidad, la seguridad y la actividad antitumoral de las células T autólogas CAR-T SLAMF7 en mieloma múltiple
e) Período propuesto para la liberación:	Desde el 01/01/2020 hasta el 31/12/2023

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Universitätsklinikum Würzburg; Josef-Schneider Str. 2, 97080 Würzburg, Alemania
-------------------------------------	---

**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"/> Células T autólogas modificadas genéticamente
- insectos	<input type="checkbox"/>

- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	Humano

a) Identidad del OMG (género y especie)  
 Género: Homo; Especies: H. sapiens  
 (linfocitos humanos modificados genéticamente)

El OMG son linfocitos humanos modificados genéticamente mediante transferencia de genes por el transposón *Sleeping Beauty* (SB) libre de virus. Las células T modificadas del paciente expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico de SLAMF7 y una versión truncada del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFRt). El CAR consiste en un dominio de unión scFv específico de SLAMF7 (huLuc63) fusionado a los dominios de señalización de cadena CD28 y CD3 y reconoce el marcador de superficie celular SLAMF7 que se expresa de manera alta y uniforme en la superficie celular de las células del mieloma en pacientes con mieloma múltiple (MM).

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

El CAR y el EGFRt se introducen en las células a través de la transferencia de genes mediada por el transposón *Sleeping Beauty* (SB) libre de virus. El transposón de codificación SLAMF7-CAR\_EGFRt se proporciona como un minicírculo (MC) de ADN y la enzima transposasa SB se codifica como ARNm. La transposición SB logra una transferencia de genes estable y un perfil de integración genómica favorable de los transposones CAR con una mayor tasa de integraciones en sitios genómicos seguros en comparación con los vectores de transferencia de genes virales (Monjezi et al., Leukemia 2017). Por lo tanto, la seguridad de este sistema de transferencia de genes se considera mayor que la de los vectores virales.

Dado que el ARNm no es tan estable como el ADN, la proteína transposasa SB sólo se expresa transitoriamente dentro de las células. El ARNm SB está entonces sujeto a los procesos normales de degradación del ARNm dentro de la célula, y la transposasa ya no se traduce. No existe integración genética de la enzima en el genoma.

4. Se tiene previsto la liberación de ese mismo OMG en algún otro sitio (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

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

5. Se ha notificado la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

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

En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:
---

6. Se ha notificado el mismo OMG para su liberación o comercialización fuera de la Comunidad?

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

En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:
---

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

<p>El impacto ambiental potencial de la liberación del OMG es muy bajo. El producto CAR-T SLAMF7 consiste en células T autólogas que se modifican genéticamente durante el proceso de fabricación. El fabricante envía el OMG directamente a los centros.</p> <p>Los pacientes recibirán el OMG como una sola infusión endovenosa y el tratamiento se realizará en condiciones asépticas estrictas en un entorno hospitalario, en condiciones de administración seguras y únicamente por personal hospitalario capacitado, minimizando el riesgo de transmisión involuntaria de células CAR-T SLAMF7 a sujetos humanos no objetivo o al medio ambiente.</p> <p>En estas condiciones de administración seguras, la exposición del personal hospitalario puede ocurrir únicamente por accidente. Es poco probable que se libere en el medio ambiente, ya que no sólo se produce la desinfección regular, la descontaminación y la inactivación de residuos, sino también porque los posibles derrames son muy pequeños y se han establecido procedimientos de limpieza de emergencia para que los derrames lleguen al medio ambiente fuera del sitio de administración.</p> <p>Dado que el OMG tiene una vida útil muy limitada fuera del cuerpo humano, no se espera un impacto ambiental. En caso de exposición accidental del personal del hospital a células CAR-T SLAMF7, no se esperarían efectos adversos ya que el sistema inmunitario del individuo no objetivo reconocería las células del donante como no propias y eliminaría el OMG rápida y completamente.</p> <p>Además, la cantidad de producto celular que se libera accidentalmente y que conduce a la exposición potencial a individuos distintos del paciente, probablemente será una fracción de la dosis terapéutica para los pacientes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos de las células CAR-T SLAMF7 y, por consiguiente, no se esperan consecuencias negativas para las personas y el medio ambiente. Por lo tanto, el riesgo de las células CAR-T SLAMF7 para los seres humanos y el medio ambiente es insignificante.</p>
---

**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"/>
- 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): Primate
ii) Género: Homo
iii) Especie: Homo 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  No

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 donde se realiza la notificación?

Sí  No

d) ¿Se mantiene con frecuencia en el país donde se realiza la notificación?

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: No aplicable

#### 5. a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas.

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas.

6. ¿El organismo receptor está clasificado según las normas comunitarias vigentes relativas a la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

El organismo receptor es *Homo sapiens*.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

El material de origen de la leucoféresis se controla para las infecciones virales según los requisitos específicos del país. Antes de la leucoféresis, se realizarán análisis en los pacientes para detectar, al menos, el VIH, el VHB y el VHC y se excluirán del estudio clínico si son positivos.

8. Información sobre reproducción

No aplicable para células T humanas en el receptor.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No aplicable

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

No aplicable

c) Modo de reproducción

No aplicable

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

No aplica

**9. Capacidad de supervivencia**

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

No es relevante para este producto ya que los linfocitos humanos son capaces de sobrevivir sólo dentro del cuerpo humano o *in vitro* en condiciones muy restringidas en presencia de citocinas.

**10. a) Vías de diseminación**

Las células T humanas solo pueden transmitirse entre individuos por inyección o infusión. Los linfocitos humanos son capaces de sobrevivir sólo dentro del cuerpo humano o *in vitro* en condiciones muy restringidas en presencia de citocinas. Debido a la incapacidad de las células T humanas para sobrevivir en el entorno general, no se espera que se produzca ninguna diseminación en el medio ambiente.

**10. b) Factores que afectan a la diseminación**

Si las células T humanas se infunden o se inyectan en un individuo que no sea el donante, se espera que el sistema inmunitario del receptor elimine las células.

**11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental ya notificadas para su liberación en el país donde se realiza la notificación (se darán los números de la notificación)**

Ninguno

### C. Información sobre la modificación genética

#### 1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
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

Varios estudios han demostrado una expresión alta y uniforme de SLAMF7 en células de mieloma. La expresión del SLAMF7 CAR en la superficie de célula T modificada les permite detectar, y posteriormente eliminar, las células de mieloma positivas para SLAMF7. Además del CAR SLAMF7, las células T también están equipadas con un interruptor de seguridad el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt) que permite la reducción de las células T CAR a través de la administración del anticuerpo monoclonal anti-EGFR Cetuximab (Wang et al., Blood 2011). Ya se demostró en un modelo murino que el interruptor de seguridad EGFRt se puede utilizar para reducir rápidamente (de horas a pocos días) las células CAR T *in vivo* y permite revertir la potencial toxicidad inducida por las células T CAR (Paszkiewicz et al., JCI 2016).

#### 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 type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>



Elemento de transposición	<input checked="" type="checkbox"/> codificado en Minicirculo de ADN
Otros (especifiquense):	
<p>b) Identidad del vector:</p> <p>El transposón pT2 que codifica SLAMF7-CAR_EGFRt se proporciona como un minicirculo (MC) de ADN. Los MC son cassettes de expresión mínima desprovistos de orígenes de replicación bacterianos y de genes de resistencia a antibióticos, que se deriva de plásmidos convencionales a través de un paso de recombinación intramolecular durante la propagación en E. coli. La transposasa Sleeping Beauty 100X se proporciona como ARNm.</p>	
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>El vector no es de origen viral.</p> <p>La transposasa en forma de ARNm y el minicirculo con el ADN (ADNmc) que codifica para la construcción del CAR se introduce en las células <i>ex vivo</i> mediante nucleofección y <a href="#">se manipula bajo el nivel de bioseguridad 2</a>. Dentro de la célula, el ARNm sólo está presente transitoriamente y se somete a los procesos naturales de degradación del ARN dentro de la célula. Para modificar genéticamente las células, ambos componentes deben estar presentes simultáneamente. Tienen que ser introducidos en las células mediante electroporación ya que no pueden entrar activamente en las células. Con el perfil de expresión transitoria de la transposasa codificada por ARNm, es muy poco probable que otras células se puedan modificar después de completar el proceso de fabricación.</p>	
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifiquense)</p> <p>repeticiones invertidas identificables por PCR</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p> <p>No se inserta ningún gen de resistencia a antibióticos.</p>	

e) Fragmentos constituyentes del vector

El transposón pT2 codifica para la secuencia SLAMF7-CAR\_EGFRt. La construcción CAR comprende los fragmentos variables de cadena única de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-SLAMF7 Elotuzumab, un dominio espaciador de IgG4-Fc, un dominio transmembrana CD28, un dominio de coestimulación CD28 y un dominio de señalización CD3ζ [Hudecek, Cáncer Immunol Res, 2015]. El casete genético también contiene una secuencia EGFR truncada, separada de la secuencia CAR por un elemento de salto ribosomal T2A para asegurar la traducción de CAR y EGFRt en dos proteínas separadas y la expresión estequiométrica de ambas proteínas en la superficie de la célula T. La proteína EGFRt permite la detección y selección de células T CAR-positivas utilizando Cetuximab, anticuerpo monoclonal anti-EGFR.

La transposasa SB se proporciona como ARNm.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

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

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

<b>Nombre</b>	<b>Fuente</b>	<b>Descripción de Función</b>
Promotor de núcleo EF-1alpha	Humano	Promotor principal del factor de elongación humano EF-1alpha
Kozak	Humano	Secuencia de Kozak (implicado en el inicio de la transducción)
GM-CSF SP	Humano	Péptido de señal GM-CSF
huLuc63 VH	Humanizado (murino)	Cadena pesada de fragmentos variables (derivado del anticuerpo de unión SLAMF7 Elotuzumab, también conocido como huLuc63)
(4GS)3 vinculador	Humano	Elemento vinculador
huLuc63 VL	Humanizado (murino)	Cadena ligera de fragmento variable (derivada del anticuerpo de unión SLAMF7 Elotuzumab)
Espaciador IgG4-Fc	Humano	Espaciador IgG4-Fc (Hinge-CH2-CH3 con modificación 4/2NQ)
CD28 tm	Humano	Dominio transmembrana CD28
CD28 citoplasmático	Humano	Dominio citoplasmático (coestimulante) CD28
CD3zeta:	Humano	Dominio de señalización CD3zeta
T2A	Viral	Elemento de salto ribosomal para traducir CAR y EGFRt en proteínas separadas
EGFRt	Humano	Secuencia EGFR truncada (EGFRt) para permitir la detección, el seguimiento y el agotamiento de las células CAR-T SLAMF7

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

- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input checked="" type="checkbox"/>
- 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"/> (cadena ligera y pesada de fragmento variable (scFv) derivada del anticuerpo murino monoclonal humanizado huLuc63. El resto de las secuencias son de origen humano: el promotor principal del factor de elongación humano EF-1alpha, la Secuencia de Kozak, el Péptido de señal GM-CSF, el dominio espaciador IgG4-Fc, el dominio transmembrana de CD28, el dominio citoplasmático (coestimulante) CD28, EGFRt, el dominio de señalización CD3ζ y el vinculador de ADN (4GS)3)
Aa- 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): Mammalia
ii) Familia (plantas): ...
iii) Género: Mus & Homo
iv) Especie: Mus musculus & Homo sapiens
v) Subespecie: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: ...

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

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

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

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

Sí <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

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El transposón que contiene el SLAMF7 CAR y la secuencia EGFRt se introduce en las células mediante transferencia génica mediada por SB. Debido a la integración en el genoma del huésped, estas secuencias estarán presentes como parte estable e integral del ADN del 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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">animales <input type="checkbox"/></p>		

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 OMG no es infeccioso, virulento, alergénico, patógeno o dañino de ninguna manera (incluidos sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto. Sólo el paciente en particular del que se derivó el OMG puede alojar el OMG. Las células T humanas no son capaces de colonizar otros organismos.

Únicamente se integra en el genoma de las células T la información genética del CAR. Debido a la transferencia de genes no virales, la activación de virus latentes es imposible. El transgén insertado no codifica para ningún factor patógeno, secuencias de codificación de citoquinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos o productos peligrosos.

Todavía no se dispone de datos clínicos sobre la seguridad/tolerabilidad de las células CAR-T SLAMF7. Sin embargo, para otros productos de células CAR-T, los efectos secundarios clínicos más comunes son:

- Síndrome de liberación de citoquinas, que es similar a los síntomas similares a la gripe (dolor de cabeza; fiebre; escalofríos; náuseas graves, vómitos, diarrea; dolor muscular o articular intenso), dificultad para respirar, presión arterial baja y frecuencia cardíaca rápida. Estos síntomas son leves en la mayoría de los pacientes, pero pueden ser graves y potencialmente mortales.
- También se pueden presentar eventos neurológicos, llegando a ser graves en algunos pacientes. Los eventos neurológicos incluyen encefalopatía (enfermedad cerebral, lesión, mal funcionamiento), confusión, afasia (dificultad para entender o hablar), somnolencia, agitación, convulsiones, pérdida del equilibrio y alteración de la conciencia.
- Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia); Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Debido a la naturaleza del producto y su uso previsto exclusivo para pacientes específicos en entornos hospitalarios, no se espera la liberación del OMG en el medio ambiente. Sin embargo, en caso de necesidad, las células pueden ser detectadas por microscopía.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

El OMG se puede identificar mediante análisis de PCR con cebadores específicos para detectar secuencias transgénicas específicas o por citometría de flujo (detección del marcador EGFRt con anticuerpos anti-EGFR).

**F. Información sobre la liberación**

1. Finalidad de la liberación (incluido cualquier beneficio ambiental potencial significativo que se pueda esperar)

El propósito de la liberación es llevar a cabo un ensayo clínico multicéntrico para determinar la seguridad y la actividad antitumoral de las células autólogas CAR-T SLAMF7 en mieloma múltiple. No existe liberación deliberada de células CAR-T SLAMF7 en el entorno previsto que no sea la administración a los pacientes inscritos en el ensayo clínico para el tratamiento del mieloma múltiple.

2. ¿El sitio de liberación es diferente al hábitat natural o del ecosistema en el que el receptor o el organismo parenteral se utiliza, se guarda o se encuentra regularmente?

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

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

No se planea ninguna liberación en el entorno.

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El OMG se administrará en la siguiente localización: Clínica Universidad de Navarra Unidad Multidisciplinar de Terapias Avanzadas, 7ª planta Avenida de Pio XII, 36 31008 Pamplona, Navarra
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ): ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ): La administración se llevará a cabo en una habitación del hospital.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: Ninguna
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Ninguna

4. Método y amplitud de la liberación



a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

La cantidad de células CAR-T SLAMF7 administradas a pacientes varía de un mínimo de  $3 \times 10^4$  células a un máximo de  $1 \times 10^6$  células/kg de peso corporal. En total, se prevé que  $n=38$  pacientes sean tratados en el ensayo clínico. Suponiendo que los pacientes pesen en promedio 75 kg, y suponiendo que todos los pacientes fueron tratados al nivel de dosis más alto de  $1 \times 10^6$  células/kg, la cantidad total sería de  $2,85 \times 10^9$  células CAR-T SLAMF7.

b. Duración de la operación:

La duración aproximada por paciente es de 30 minutos.

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

El OMG está destinado únicamente a ser usado de acuerdo con las disposiciones del protocolo del ensayo clínico. La cantidad de OMG suministrada al centro se limita a la necesaria para administrar a los sujetos del ensayo clínico. El acceso al producto está restringido al personal autorizado.

El promotor enviará al centro un Manual de IMP, en el cual se describe el manejo del OMG incluyendo instrucciones para el uso de equipo de protección por parte del personal. Cualquier residuo de productos y los materiales potencialmente contaminados después de la administración deben autoclavarse y posteriormente eliminarse como residuos clínicos en contenedores especiales para residuos biopeligrosos, que serán etiquetados y posteriormente retirados por la empresa contratada para gestionar dichos residuos. La destrucción se documentará y se mantendrá disponible en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención garantizarán un adecuado manejo y prevención de cualquier liberación en el medio ambiente.

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

El OMG se administrará en una habitación de hospital 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

No hay datos disponibles

**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): ...

ii) Familia (plantas): ...

iii)	Género: Homo
iv)	Especie: Homo 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)

Las células modificadas genéticamente, CAR-T SLAMF7, están dirigidas a controlar el crecimiento tumoral en pacientes con mieloma tratado. Además del CAR SLAMF7, las células T también están equipadas con un interruptor de seguridad, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt), que permite la depleción de la célula CAR-T a través de la administración del anticuerpo monoclonal anti-EGFR Cetuximab (Wang et al., Sangre 2011). Ya se demostró en un modelo murino que el interruptor de seguridad EGFRt se puede utilizar para depletar rápidamente las células CAR-T *in vivo* (en cuestión de horas a pocos días) y permite revertir la toxicidad inducida por células CAR-T (Paszkiewicz et al., JCI 2016).

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

Las células T humanas no colonizan otros organismos.

4. ¿Es probable que se produzca un incremento de la competitividad o de la invasividad del OMG después de su liberación?

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: La modificación genética del OMG no confiere una mayor competitividad y no confiere una mayor invasividad.		

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

El OMG no es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano y por eso no se espera la diseminación en el medio ambiente.

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

Los linfocitos T humanos no son capaces de colonizar otros organismos

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 in vivo**

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy improbable
b) De otros organismos al OMG: Muy improbable
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy improbable

**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 dispone de estudios sobre este OMG específico que exprese el CAR SLAMF7 y el interruptor de seguridad EGFRt. Se han realizado estudios con linfocitos humanos modificados genéticamente con vectores retro o lentivirales que codifican CARs. Dichos estudios no han tenido consecuencias negativas evidentes para el medio ambiente.

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

Ninguno

**H. Información sobre el seguimiento**

**1. Métodos de seguimiento de los OMG**

Las muestras de sangre periférica y de médula ósea del paciente se analizarán mediante citometría de flujo para detectar la presencia de células CAR-T SLAMF7. Después de la infusión, se realizará un seguimiento de los pacientes a intervalos regulares, tal como se define en el protocolo del estudio.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable

3. Métodos para detectar la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos

La transferencia de material genético donado del OMG a otros organismos no es concebible.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No es relevante. El uso previsto del producto es solo para pacientes específicos en entornos hospitalarios.

5. Duración del seguimiento

Respuesta a H.1.

6. Frecuencia del seguimiento

Respuesta a H.1.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las células CAR-T SLAMF7 son susceptibles a la inactivación con desinfectantes alcohólicos. Las superficies que podrían haber estado en contacto con el OMG deben descontaminarse con desinfectantes. Para la descontaminación, el personal debe adherirse al tiempo de aplicación del desinfectante propuesto para la marca específica de desinfectante utilizado.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se aplica ningún tratamiento posterior a la liberación del OMG, salvo la eliminación de residuos de productos y materiales contaminados, tal como se describe en el documento I.1. Las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Cualquier producto parcialmente no utilizado que quede en el envase o envases del producto y los materiales utilizados para la administración del OMG, incluidas las bolsas de perfusión, los conjuntos de administración IV y los suministros utilizados en la preparación que hayan estado en contacto con el OMG.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los desechos generados en el transcurso del estudio (IMP residual, residuos potencialmente contaminados y otros materiales) serán esterilizados con autoclave y posteriormente desechados como residuos clínicos en contenedores especiales

para residuos biopeligrosos, serán etiquetados y retirados por empresa contratada para gestionar estos residuos.

El material no desechable se limpiará con desinfectantes alcohólicos y después se esterilizarán con autoclave en el centro.

## **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 de diseminación tras una propagación inesperada se considera muy bajo, ya que el OMG no es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano. La aplicación del OMG a los pacientes se realizará en áreas adecuadas y confinadas dentro del centro. La lesión accidental con agujas contaminadas con OMG inducirá una respuesta inmunitaria en la persona afectada que conducirá a la eliminación del OMG. El personal involucrado en el ensayo clínico será formado sobre los procedimientos y las medidas a tomar en caso de propagación inesperada/liberación accidental. En caso de liberación accidental, el OMG no podrá sobrevivir.

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

En caso de derrame accidental en superficies

- Continuar usando equipo de protección personal.
- Colocarse un segundo par de guantes.
- Cubrir el derrame con toallas de papel absorbentes.
- Rocíar/remojár con desinfectante.
- Retirar después del tiempo de inmersión de 30 minutos.
- Desechar las toallas y guantes de papel en la bolsa de residuos.
- Desechar todos los residuos, incluidos los guantes, como residuos de OMG potencialmente infecciosos.
- Desinfectar y lavar las manos con agua y jabón

En caso de derrame accidental en la ropa:

- Retirar toda la ropa contaminada y colocarla en una papelera.
- Desinfectar superficies cutáneas desinfectantes que estaban en contacto potencial.
- Retirar los guantes y desechar los residuos de OMG potencialmente infecciosos.
- Volver a vestirse con ropa limpia.
- Cerrar el contenedor con ropa contaminada y lavarla según el procedimiento hospitalario para la ropa potencialmente contaminada con OMG infeccioso

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

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

No aplicable