

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/20/14
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	26/10/2020
d) Título del estudio:	Estudio multicéntrico de fase II para evaluar la seguridad y la eficacia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos a CD30 (CD30.CAR-T) en pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico CD30 positivo, recidivante o resistente al tratamiento
e) Período propuesto para la liberación:	Marzo de 2020 a mayo de 2023

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Tessa Therapeutics Ltd 8 Temasek Boulevard #24-02 Suntec Tower 3 038988 Singapur
-------------------------------------	---

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"/> (linfocitos T autólogos con CAR)
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

El OMG, designado como TT11, o linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos a CD30 (CD30.CAR-T), consiste en linfocitos T autólogos humanos modificados genéticamente *ex vivo* por medio de un vector retroviral recombinante (RV) incompetente para la replicación para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para la glucoproteína transmembrana CD30.

Los linfocitos T del paciente se transducen con un vector retroviral que codifica el receptor de antígeno quimérico CD30 (CD30.CAR) y se expanden en cultivo celular, se purifican, se formulan en una suspensión, se crioconservan y se envían al centro clínico.

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

Los linfocitos T humanos parentales son intrínsecamente estables genéticamente.

La integración del gen CAR produce modificaciones genéticas estables en los linfocitos T autólogos y, por lo tanto, supone una modificación duradera en el genoma del hospedador.

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

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

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

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

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

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

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

El producto no se libera en el medio ambiente. No se espera ningún impacto ambiental derivado de la administración altamente controlada de TT11 a un número limitado de sujetos en el estudio clínico CHARIOT - TESSCAR001.

El OMG es una inmunoterapia de linfocitos T dirigida a CD30, compuesta por linfocitos T autólogos que se modifican genéticamente *ex vivo* por medio de un vector retroviral recombinante e incompetente para la replicación. Las células no son viables fuera del cuerpo del paciente. Aunque las células se expusieran al medio ambiente, por ejemplo, se liberasen accidentalmente de su envase, no serían viables, ya que solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones de cultivo celular especiales, en una estufa de incubación de CO₂ a 37 °C en medio de cultivo.

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): Primates
ii) Género: Homo
iii) Especie: Homo sapiens
iv) Subespecie: Homo sapiens sapiens
v) Cepa: Linfocitos T
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No	No se sabe <input type="checkbox"/>

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí , los puntos siguientes no son aplicables a células humanas.

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: No aplicable a células humanas.

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:
Humanos.

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 (por ejemplo, citometría de flujo).

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

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	

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

En el estudio previsto se utiliza un vector gammaretroviral pseudotipado del virus de la leucemia murina de Moloney (MoMuLV) de replicación deficiente. Hasta la fecha no se han observado manifestaciones clínicas de enfermedad en los seres humanos expuestos al retrovirus MoMuLV.

La cepa natural MoMuLV es oncogénica en ratones y sólo infecta a las células murinas en división. La transmisión puede ocurrir después de la infección de la estirpe germinal y tiene lugar entre un ratón materno infectado y sus crías a través de la sangre materna. En macacos de la India inmunodeprimidos inyectados se observaron linfomas.

Los hallazgos publicados sugieren como mecanismo patogénico una mutagénesis por inserción tras una infección crónica con retrovirus competentes para la replicación, lo que da lugar a una transformación celular y a la formación de tumores, limitada a las células madre hemapoyéticas (y que no aplica a los linfocitos maduros).

En comparación, la infección de seres humanos requeriría una inyección directa con un retrovirus anfótropo o pseudotipado.

8. Información sobre reproducción

No aplicable a células humanas.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo No aplicable a células humanas.
i) endosporas <input type="checkbox"/>
ii) quistes <input type="checkbox"/>
iii) esclerocios <input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/>

vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense)	

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La supervivencia de los linfocitos T humanos requiere una combinación compleja de condiciones de cultivo celular en una estufa de incubación de CO₂ a 37 °C en un medio de cultivo celular. Las condiciones ambientales *ex vivo* son sustancialmente diferentes y no favorecen la supervivencia de las células (temperatura, pH, radiación UV y cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No se espera ninguna diseminación en el medio ambiente debido a su rápida inactivación y la falta de una vía de entrada natural en el cuerpo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No procede. Véase más arriba.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

Ninguna.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i)	Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/> , por transducción con un vector retroviral recombinante, incompetente para la replicación, que contiene el transgén CD30.CAR
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

La modificación genética produce la expresión de receptores de antígeno quimérico (CAR) en los linfocitos T transducidos, permitiendo la acción dirigida y la destrucción específica de las células tumorales que expresan CD30.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Vector retroviral recombinante (RV) incompetente para la replicación, basado en un gammaretrovirus de la leucemia murina de Moloney.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Pseudotipado con el virus de la leucemia del mono Gibbon (GalV). El vector es capaz de transducir una amplia gama de células, incluyendo células de rata, hámster, bovinas, de gato, perro, mono y humanas.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>

Otras, (especifíquense)

Las células transducidas se pueden identificar detectando la expresión de CAR por citometría de flujo.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: **No procede.**

e) Fragmentos constituyentes del vector

Vector retroviral recombinante incompetente para la replicación que incluye un gen para la expresión de un CAR específico para CD30. Las secuencias restantes del vector del retrovirus murino de Moloney (M-MLV) son repeticiones terminales largas (LTR), señal de encapsidación y regiones no traducidas sin genes para la replicación, necesarias para la encapsidación del vector y la expresión del inserto.

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?

No procede.

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Este fragmento del CAR va precedido por repeticiones terminales largas (LTR) del virus de leucemia murina de Moloney (M-MLV), señal de encapsidación y región no traducida sin genes para la replicación, necesarias para la encapsidación del vector y la expresión del inserto.

El fragmento del CAR consiste en un péptido líder, un dominio de unión específico de CD30 conectado por un espaciador a un dominio transmembrana y a un dominio de señalización intracelular (véase también la sección C6b).

El fragmento del CAR va seguido por LTR terminales de M-MLV.

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

- Fragmentos de M-MLV recombinante: murinos
- Péptido líder: humano
- Dominio de unión de CD30: murino (de anticuerpo murino)
- Espaciador, dominio transmembrana, dominio de señalización intracelular: humanos

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

El genoma viral retrotranscrito se integra en el genoma del huésped, lo que da lugar a la integración de ambos LTR junto con todas las secuencias de nucleótidos que se encuentran entre ellos, incluido el CAR. Uno de los LTR sirve como promotor para la expresión del CAR.

El inserto consiste en un dominio de unión específico de CD30 conectado por un espaciador a un dominio transmembrana y a un dominio de señalización intracelular. Después de la interacción de CD30 y el CAR, la señalización intracelular promueve la secreción de citoquinas y la lisis de las células tumorales CD30, así como la supervivencia y la persistencia de los linfocitos T con CAR.

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

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

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

Sí No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

[El fragmento de inserción está compuesto por los componentes del receptor CAR cuya secuencia deriva del *Homo sapiens* y un anticuerpo murino. Los fragmentos retrovirales M-MLV que flanquean al fragmento del CAR son de origen murino.](#)

i)	Orden y taxón superior (animales): Primates
ii)	Familia (plantas): -
iii)	Género: Homo
iv)	Especie: Homo sapiens
v)	Subespecie: Homo sapiens sapiens
vi)	Cepa: Linfocitos T
vii)	Cultivar/línea de reproducción:
viii)	Patovar:
ix)	Nombre vulgar: Linfocitos T humanos

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

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

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

<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

La integración del gen CD30.CAR produce una modificación genética estable de los linfocitos T autólogos.

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="padding-left: 150px;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">otros <input type="checkbox"/></p>		

- 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 se prepara a partir de leucocitos monomorfonucleares de sangre periférica obtenidos mediante un procedimiento de leucocitaféresis convencional. Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Los pacientes se someten a pruebas de detección de las enfermedades infecciosas siguientes antes de la leucocitaféresis: virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tipo 1/2; virus de la hepatitis B/C [VHB/VHC]; virus linfotrópico T humano, tipo I/II [VLTH-I/II], citomegalovirus (a menos que se haya documentado previamente que es positivo) [CMV]; *Treponema pallidum* (prueba serológica para la sífilis) [STS]; prueba de ácido nucleico para el virus del Nilo Occidental [VNO]; enfermedad de Chagas y virus de Zika.

El vector retroviral es un vector incompetente para la replicación basado en el virus de la leucemia murina de Moloney (M-MLV) que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR) cuya diana es el CD30 humano. Hasta la fecha no se han observado manifestaciones clínicas de enfermedad en los seres humanos expuestos al retrovirus MoMuLV

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El OMG se puede detectar por citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: El OMG se puede detectar por citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

Utilizar la inmunidad dirigida por linfocitos T modificados para atacar células malignas CD30 en los pacientes afectados, lo que provocaría la muerte de las células malignas.

El OMG no se libera en el medio ambiente. TT11 se administrará por vía intravenosa en los centros del estudio autorizados a un número limitado de sujetos inscritos en el estudio clínico CHARIOT - TESSCAR001. Por lo tanto, no se espera ningún impacto ambiental derivado de esta administración altamente controlada.

Aunque las células modificadas genéticamente se expusieran al medio ambiente, por ejemplo, se liberasen accidentalmente de su envase, no serían viables ya que solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones de cultivo celular especiales, en una estufa de incubación de CO₂ a 37 °C en medio de cultivo.

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

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

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <ul style="list-style-type: none"> Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Hospital Vall d'Hebron. Psg. Vall d'Hebron 119-129, Barcelona (08035) Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana, 261, Madrid (28046)
<p>b) Área del lugar (m²): No procede.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): -</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): -</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No se verá afectada ninguna zona medioambiental fuera de la habitación del hospital. Las medidas de contención durante la preparación y la administración de CD30.CAR-T a los pacientes excluirán su liberación al medio ambiente. Se utilizará equipo de protección personal para evitar la exposición a CD30.CAR-T del personal sanitario implicado en la administración del producto.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No procede.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>CD30.CAR-T se administrará al sujeto por vía intravenosa con una dosis de 2×10^8 células por m².</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>El proceso desde el final de la descongelación de CD30.CAR-T hasta la finalización de la infusión y el lavado con solución salina no durará más de 30 minutos por bolsa.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>CD30.CAR-T se administra al sujeto por vía intravenosa y Tessa Therapeutics</p>

suministra un Manual de Instrucciones del Producto en Investigación a los centros clínicos, que incluye instrucciones para el uso y manipulación segura de CD30.CAR-T.

El OMG se preparará en una instalación que cumple con las buenas prácticas de fabricación y se transportará criopreservado en recipientes sellados con nitrógeno seco hasta los centros del estudio clínico. El OMG se conservará a $\leq -150^{\circ}\text{C}$ hasta poco antes de la infusión programada. Dependiendo de los procedimientos normalizados de trabajo y las prácticas estándar del centro, el producto se descongelará en el laboratorio de células madre del centro clínico y luego se llevará inmediatamente a pie de cama del sujeto para realizar la infusión, o se puede descongelar a pie de cama y administrarse al sujeto inmediatamente después de la descongelación. El personal implicado en el procedimiento clínico posee una amplia experiencia en la administración estándar de linfocitos T autólogos con CAR y seguirá las normas de las prácticas correctas de investigación clínica. Todo el material que entre en contacto con el OMG se eliminará como residuo de riesgo biológico siguiendo los procedimientos estándar del hospital.

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

No procede.

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

No se han realizado simulaciones, salvo un ensayo clínico preliminar.

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

La interacción de las células modificadas con el receptor es similar a las interacciones de las células no modificadas. El OMG no se libera en el medio ambiente.

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

El OMG, linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos a CD30 (CD30.CAR-T), está compuesto por linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para la glucoproteína transmembrana CD30. Los linfocitos autólogos CD30.CAR-T se infundirán a sujetos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) CD30 positivo, recidivante o resistente al tratamiento. La inserción del gen CD30.CAR tiene como objetivo dirigir a los linfocitos T modificados hacia las células tumorales que expresan CD30. Si los linfocitos T modificados se transfirieran a otro humano, lo más probable es que su sistema inmunitario los reconociera como extraños y los destruyera.

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

No procede.

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

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

Especifíquese: El OMG no se libera en el medio ambiente. Los linfocitos T CD30.CAR no son viables en el medio ambiente fuera del organismo receptor al que están destinados. Solo puede sobrevivir *ex vivo* en unas condiciones de cultivo celular estrictamente definidas.

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/PMI no se libera en el medio ambiente. Los linfocitos T CD30.CAR no son viables en el medio ambiente fuera del organismo receptor al que están destinados. Solo puede sobrevivir *ex vivo* en unas condiciones de cultivo celular estrictamente definidas.

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

Ninguna. Este apartado no procede.

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 se espera.
b) De otros organismos al OMG: No se espera.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No se espera.

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.)

Ninguna.

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

No se espera.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Después de la infusión, los sujetos serán examinados según el plan definido en el protocolo en cuanto a la expansión y persistencia de linfocitos CD30.CAR-T (OMG) y se someterán a varias evaluaciones adicionales de la seguridad y la eficacia.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede.

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

No procede.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento a todos los pacientes hasta 15 años después de la infusión de CD30.CAR-T para la supervisión de la seguridad.

6. Frecuencia del seguimiento

Después de la infusión de CD30.CAR-T, los pacientes deben permanecer en el centro de tratamiento durante 4 horas, después volver diariamente durante 14 días (sin contar los fines de semana), acudir a las visitas los días 21, 28 y 42 y después a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses. El seguimiento a largo plazo comienza a los 24 meses y se prolonga hasta 15 años.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El OMG se administra al sujeto por vía intravenosa y el personal hospitalario sigue unos procedimientos que son similares a los de la administración convencional de linfocitos T con CAR usando un sistema cerrado de administración intravenosa sin agujas. El lugar de administración del OMG y de admisión de los pacientes se limpia de acuerdo con los métodos de limpieza estándar para la manipulación de materiales de riesgo biológico y con los procedimientos que rigen la limpieza y descontaminación de las salas de aislamiento en el centro. Para la desinfección regular de las superficies de trabajo y el material potencialmente en contacto con el OMG se utiliza un desinfectante aprobado por el hospital.

Todos los residuos se destruyen como residuos de riesgo biológico de acuerdo con

las normas de bioseguridad del hospital.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El producto se infunde a los pacientes como tratamiento terapéutico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

En el centro donde se administra el OMG al sujeto se generan residuos tales como: bolsas para criopreservación que contienen restos de los linfocitos T humanos modificados genéticamente, tubos, guantes, toallitas de papel, agujas, jeringas, torundas de algodón, adhesivos secos y ropa desechable. Los objetos cortantes (agujas, etc.) se almacenarán en recipientes específicos debidamente etiquetados. Los productos de desecho y los residuos generados durante la manipulación del PMI son mínimos y los habituales para este tipo de procedimiento. Todos los residuos se destruyen como residuo de riesgo biológico.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se destruyen como residuos de riesgo biológico de acuerdo con las normas de bioseguridad del 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 OMG no puede diseminarse en el medio ambiente puesto que las condiciones ambientales fuera del hospedador (cuerpo) son sustancialmente diferentes y no favorecen la supervivencia de las células (temperatura, pH, radiación UV y cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas). Su diseminación en el medio ambiente no es posible debido a su rápida inactivación y a la ausencia de una vía de entrada natural en el cuerpo. Las posibles liberaciones accidentales del OMG (derrames, contacto con la piel y los ojos) se gestionarán según el protocolo del hospital para la exposición biológica en entornos clínicos o de laboratorio. La administración se realizará en la unidad especializada del centro con acceso restringido al personal. El personal del centro responsable de la infusión del medicamento tendrá experiencia en las buenas prácticas de administración de terapias celulares. Durante la preparación y la infusión del medicamento del estudio, el personal clínico utilizará guantes estériles y adoptará precauciones universales para llevar a cabo la administración. Dadas las condiciones de administración (sistema cerrado), el riesgo de liberación accidental se considera despreciable.

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

En caso de derrame accidental del OMG se aplican los procedimientos de descontaminación y limpieza del hospital. Todos los residuos se destruyen como residuo de riesgo biológico.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede.

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

Los sujetos serán supervisados regularmente en cuanto a seguridad durante 15 años después de la infusión de CD30.CAR-T de acuerdo con el protocolo clínico. Es importante destacar que las células CD30.CAR-T solo pueden sobrevivir *ex vivo* en unas condiciones de cultivo celular especiales. Por lo tanto, no se esperan efectos no deseados sobre el medio ambiente.