

**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/21/26
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	01 Sep 2021
d) Título del proyecto:	Primer estudio clínico en humanos de fase 1/2, abierto, de titulación acelerada y en dos partes de TK-8001 (células T CD8 + autólogas transducidas con TCR dirigidas por MAGE-A1) en pacientes con Genotipo HLA-A*02:01 y tumores sólidos MAGE-A1 + en estadio avanzado / metastásico, que no tienen otra alternativa terapéutica aprobada o que se encuentran en estado incurable y han recibido un mínimo de dos líneas de terapia sistémica
e) Período propuesto para la liberación:	Del 17 de diciembre de 2021 al 21 de mayo de 2029

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	T-knife GmbH Robert-Rössle-Straße 10 13125 Berlin Alemania
-------------------------------------	---

**3. Definición del OMG**

a) Indíquese si el OMG es:	TK-8001: Células T CD8+ humanas autólogas transducidas ex vivo con un vector gammaretroviral incompatible con la replicación para expresar un receptor de células T (TCR) dirigido contra el antígeno cancerígeno MAGE-A1.
	Viroide <input type="checkbox"/>

Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T autólogos modificados 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)	
b) Identidad del OMG (género y especie)	
Género: Homo	
Especie: Homo Sapiens	
TK-8001: Células T CD8+ humanas autólogas transducidas ex vivo con un vector gammaretroviral incompatible con la replicación para expresar un receptor de células T (TCR) dirigido contra el antígeno cancerígeno MAGE-A1.	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
Si, el organismo es genéticamente estable	

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: BE, DE	

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 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

No se espera un impacto medioambiental de TK-8001, ya que la liberación de TK-8001 se limita al paciente y no es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano. No se espera que el TK-8001 llegue al medio ambiente. Los procedimientos estándar de descontaminación se consideran métodos seguros para los desechos contaminados, los restos, el material potencialmente contaminado y las superficies. La exposición accidental con TK-8001, por ejemplo, debido a un accidente con agujas contaminadas, induciría una fuerte alorespuesta en la persona afectada, lo que impide la propagación del TK-8001.

El riesgo global del TK-8001 para las personas y el medio ambiente puede concluirse que 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	<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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

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

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí  No

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

Sí  No

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: no procede

#### 5. a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de células de la sangre

**5. b) Técnicas de identificación**

Técnicas comunes de análisis de células de la sangre

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

**a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:**

humanos

animales

plantas

otros

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

El OMG se deriva de células T autólogas aisladas de la sangre periférica de los pacientes. Se producen con un vector gammaretroviral deficiente para la replicación. Las células T autólogas modificadas genéticamente no pueden sobrevivir fuera del paciente del que se derivaron las células. Las células no son patógenas y no persisten ni se replican en el medio ambiente ni en otros organismos. Los pacientes serán sometidos a pruebas de detección del VIH, la hepatitis B y la hepatitis C antes de la leucaféresis y serán excluidos del ensayo clínico si resultan positivos. No obstante, las células T autólogas de los pacientes deben ser manejadas como agentes potencialmente infecciosos.

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: no procede

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: no procede

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: no procede

**9. Capacidad de supervivencia - No aplicable a las células T humanas transducidas**

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

**10. a) Vías de diseminación**

La supervivencia de las células T humanas requiere una compleja combinación de medios especiales, temperatura y CO<sub>2</sub>. Las condiciones ambientales fuera del huésped (cuerpo) son sustancialmente diferentes y no apoyarán la supervivencia de las células (temperatura, pH, UV y un cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas).

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

El sistema inmunitario de las personas que no son el donante eliminará el producto de células T debido a la aloreactividad.

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

Ninguna

**C. Información sobre la modificación genética**

**1. Tipo de modificación genética:**

- i) Inserción de material genético

ii) Eliminación de material genético	<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**

Injerto de la especificidad MAGE-A1 en las células T del paciente para la terapia de células T adoptivas del cáncer.
--

**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 (especifíquese):	
b) Identidad del vector: El vector utilizado es un vector gammaretroviral deficiente en replicación	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El vector está basado en el virus de la leucemia murina de Moloney (MMLV) y seudotipado con el virus de la leucemia del mono gibón (GALV). Por lo tanto, se pueden infectar células humanas en división y varias células animales, por ejemplo, células T activadas.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense):

- TCR MAGE-A1 (transgén): identificable/seleccionable por citometría de flujo
- Secuencias vectoriales detectables por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector

La partícula del vector retroviral está compuesta por proteínas estructurales del MMLV, pseudotipadas con glicoproteínas del GaLV. La construcción del genoma del vector contiene repeticiones terminales largas (LTR) autoinactivas derivadas del MMLV, como promotor que impulsa la expresión del TCR codificado la versión corta del promotor del factor de elongación 1alfa humano (EFS), el TCR, y el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de Woodchuck con la secuencia eliminada de la proteína X viral.

<b>Fragmento constituyente</b>	<b>Organismo donante/fuente</b>	<b>Función prevista</b>
SIN LTR	Virus de la leucemia murina de Moloney	Guiar la integración
EFS	Homo sapiens	Expresión de transgenes
MAGE-A1 TCR regions variables	Homo sapiens, Mus musculus	Proporcionar la especificidad de MAGE-A1
Lugar P2A	Teschovirus porcino	Escisión de proteínas
Elemento PRE	Virus de la hepatitis de la marmota	Elemento regulador que potencia la expresión

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense) Transducción ex vivo de células T autólogas.

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El fragmento de inserción contiene repeticiones terminales largas (LTR) autoinactivadas derivadas del MMLV, como promotor que impulsa la expresión del TCR codificado, la versión corta del promotor del factor de elongación 1alfa humano (EFS), el TCR y el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota con la secuencia eliminada de la proteína X viral.</p> <p>Ver C4 (e)</p>
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Ver C4 (e)
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: Ver C4 (e)
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 <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
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 checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros ( especifíquense)	

**2. Nombre completo**

**MMLV:** Grupo: Grupo VI (ssRNA-RT)  
Orden: Ortervirales  
Familia: Retroviridae  
Género: Gammaretrovirus  
Especie: Virus de la leucemia murina

**PRE-element:** Grupo: Grupo VII (dsDNA-RT)  
Orden: No asignado  
Familia: Hepadnaviridae  
Género: Orthohepadnavirus  
Especie: Virus de la hepatitis de la marmota

**MAGE-A1 TCR:** *Homo sapiens; Mus musculus*

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/> <b>MMLV</b>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Sí <input checked="" type="checkbox"/> <b>Virus de la hepatitis de la marmota</b>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> <b>Homo sapiens</b>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos		<input type="checkbox"/>
animales		<input checked="" 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?
--



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 genoma del vector retroviral deficiente para la replicación se integra en el genoma de la célula T. No se pueden generar nuevas partículas virales en la célula huésped final, ya que los genes *gag*, *pol* y *env* están ausentes en este vector viral. El transgén insertado en el vector retroviral codifica un TCR humano. En el vector integrado no hay factores patógenos, secuencias codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistencia a los antibióticos ni otras inserciones peligrosas.

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

- Detección de células TCR MAGE-A1 (transgénicas) positivas por citometría de flujo
- Detección de las secuencias del vector mediante la reacción en cadena de la polimerasa

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

- Detección de células TCR MAGE-A1 (transgénicas) positivas por citometría de flujo
- Detección de las secuencias del vector mediante la reacción en cadena de la polimerasa
- La secuencia del TCR y del vector con respecto al plásmido de ADN original puede verificarse mediante secuenciación.

### F. Información sobre la liberación

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

Medicamento en Investigación para un ensayo clínico de fase I como medicamento de terapia génica. No se espera que el contacto del Medicamento en Investigación con el medio ambiente tenga ningún efecto, ni negativo ni positivo.

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> <p>El TK-8001 no se libera en el medio ambiente, sino que se infunde a un paciente en una zona restringida y controlada (centro clínico).</p> <p>Los centros sanitarios que participarán en este estudio son: Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona de la Generalitat de Catalunya. Hospital Universitario HM Sanchinarro de Madrid de la Comunidad de Madrid. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla de la Junta de Andalucía.</p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): no procede</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</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 afectado ningún lugar del entorno fuera de la sala del hospital. Las medidas de contención durante la administración excluirán la liberación al medio ambiente. Se utilizarán equipos de protección personal para evitar la exposición del personal médico que participe 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>TK-8001 se infundirá en un único tratamiento. La dosis máxima que podría recibir un paciente es de aproximadamente 3 a 9 x 10<sup>9</sup> células T viables positivas al TCR MAGE-A1 por dosis.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La administración se completará en 30 minutos.</p>

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

El TK-8001 se transportará y almacenará a corto plazo en una caja de transporte de OMG desinfectable, debidamente etiquetada, a prueba de fugas e irrompible. En caso de liberación accidental, el TK-8001 se inactivará rápidamente a temperatura ambiente.

Todo el personal implicado en el lugar recibirá formación sobre las mejores prácticas que deben aplicarse durante la administración y eliminación de cualquier producto biológico.

La eliminación de los residuos se hará de acuerdo con los procedimientos institucionales de bioseguridad para la manipulación y eliminación de residuos médicos o productos sanguíneos potencialmente infecciosos.

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

Las habitaciones de los hospitales tienen que cumplir las condiciones de higiene requeridas para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos. TK-8001 se almacena en estado congelado hasta su administración

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

Ninguno

**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): El organismo de destino es el ser humano.

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

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

El modo de acción previsto del TK-8001 es unirse a las células tumorales que expresan MAGE- A1 y, aprovechando sus propiedades citotóxicas así como su capacidad de secretar citoquinas, provocar la destrucción de las células tumorales y la reducción y posible eliminación de las mismas.

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

No se espera ninguno.

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

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

Especifíquese:

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

No se espera que haya diseminación, ya que el TK-8001 se inactiva rápidamente a temperatura ambiente y sólo puede sobrevivir en el paciente del que procede (entorno autólogo).

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. Las células T modificadas genéticamente sólo sobreviven en el paciente del que proceden (entorno autólogo).

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: Ninguna
b) De otros organismos al OMG: Ninguna
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No procede

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

No se han realizado ensayos clínicos de simulación con este OMG.
--

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

Ninguna
---------

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia, la expansión, la persistencia y el inmunofenotipo de las células T de TK-8001 se monitorizarán en la sangre de los pacientes tratados mediante un análisis cuantitativo de PCR.

Los pacientes continuarán siendo seguidos a intervalos regulares después de la infusión según las directrices de las autoridades sanitarias, tal como se define en el protocolo de tratamiento.

### 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 (m<sup>2</sup>)

No procede

### 5. Duración del seguimiento

15 años por paciente

### 6. Frecuencia del seguimiento

Varias veces el primer año, hasta el año 5 bianualmente, hasta el año 15 anualmente.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies de trabajo que hayan estado en contacto con el OMG se desinfectarán de acuerdo con los procedimientos de higiene del hospital/centro, por ejemplo, con una solución de etanol al 70%. La sala del hospital se limpiará de acuerdo con los procedimientos institucionales de bioseguridad para la limpieza de la sala del hospital.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los residuos, así como cualquier material que haya estado en contacto con el TK-8001, serán inactivados de acuerdo con los procedimientos de eliminación de riesgos biológicos del hospital.

#### a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Material contaminado utilizado para la administración de TK-8001, como criobolsas y líneas de infusión que hayan estado en contacto con TK-8001, gasas, equipos de protección personal (por ejemplo, guantes, etc.) y componentes utilizados para la recogida de muestras de fluidos corporales tras la administración. La cantidad de residuos se estima en unos 10 l por paciente.

**(b) Tratamiento de residuos**

Inactivación como residuos médicos potencialmente infecciosos o productos sanguíneos.

**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 se considera muy bajo, ya que el TK-8001 no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano. La aplicación de TK-8001 a los pacientes se realizará en zonas adecuadas y confinadas dentro del centro clínico. Una lesión accidental con agujas contaminadas con TK-8001 inducirá una fuerte alorespuesta en la persona afectada, lo que evitará una mayor propagación del TK-8001. Las instrucciones para el transporte, la manipulación y la eliminación se definen para el material del ensayo clínico en un documento separado. Las personas que participen en el ensayo clínico recibirán formación sobre los procedimientos y las medidas que deben tomarse en caso de propagación inesperada o liberación accidental, según corresponda.

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

Los procedimientos de descontaminación según las normas de las habitaciones de los hospitales se consideran métodos seguros.

**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 pacientes tratados con TK-8001 en el marco de un ensayo clínico autorizado serán controlados regularmente. La respuesta a las emergencias se define en el protocolo clínico y está bajo la responsabilidad del investigador y del patrocinador responsable del ensayo.

El personal que manipule el TK-8001 tiene que seguir las instrucciones de manipulación y las medidas de protección establecidas en las instrucciones escritas para el ensayo clínico y seguir las normas del hospital (por ejemplo, la necesidad de usar ropa específica, guantes, seguir los procedimientos

estándar de desinfección).