

**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/24/11
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	07-06-2024
d) Título del proyecto:	Estudio abierto en fase I/II para evaluar la seguridad, la cinética celular y la eficacia del AZD0754, una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigida contra STEAP2, en participantes adultos con cáncer de próstata metastásico: APOLLO
e) Período propuesto para la liberación:	Desde julio de 2025 hasta el 3 de mayo de 2027

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Suecia
-------------------------------------	---

**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 checked="" 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
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	Linfocitos T humanos

b) Identidad del OMG (género y especie)

El AZD0754 es un producto de linfocitos T autólogos expandidos, transducidos con un VLV autoinactivante que codifica un componente reductor del blindaje de dnTGFβRII, diseñado para ayudar a superar la inmunodepresión en el microentorno del tumor (TME) de próstata, y un receptor de antígeno quimérico (CAR) (40A3Bz) que reconoce la proteína STEAP2, una diana que suele estar expresada en la superficie de las células del cáncer de próstata. El compromiso con la diana desencadena las funciones efectoras de los linfocitos T CAR, lo que provoca la destrucción de las células STEAP2+.

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

El material genético insertado está diseñado para ser incompetente para la replicación con un riesgo insignificante de recombinación.

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

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

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

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación: <a href="#">Australia y EE. UU.</a></li> <li>- Número de la notificación: <ul style="list-style-type: none"> <li><a href="#">Australia: CT-2023-CTN-05100-1</a></li> <li><a href="#">EE. UU.: IND 29857</a></li> </ul> </li> </ul>	

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

No se prevé ningún impacto medioambiental de la administración de AZD0754 a los pacientes del estudio clínico APOLLO. Los linfocitos CAR T AZD0754 se limitan a pacientes tratados en entornos hospitalarios en condiciones de aplicación seguras, y los pacientes tratados no desprenden linfocitos T CAR en el medio ambiente.

Los linfocitos CAR T no son viables fuera del organismo de un paciente. En caso de que las células se expongan al medio ambiente, por ejemplo, al ser liberadas accidentalmente del recipiente, no serían viables, ya que solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular. Por tanto, el riesgo medioambiental conferido por la eliminación inadecuada de residuos o del medicamento no utilizado o la diseminación accidental durante la manipulación del producto se considera insignificante. Además, la diseminación del producto vivo o su progenie por parte del paciente es poco probable por los mismos motivos.

**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 checked="" 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) <b>Humano</b>	
Otros, (especifíquense):	

## 2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <b>Primates</b>
ii) Género: <b>Homo</b>
iii) Especie: <b>Sapiens</b>
iv) Subespecie: ...
v) Cepa: ...
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): ...
vii) Nombre vulgar: <b>Humano</b>

## 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	<input type="checkbox"/> <b>NP para células humanas</b>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NP para células humanas
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NP para células humanas

**4. Hábitat natural del organismo**

a) Si es un microorganismo:
Agua <input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad <input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas <input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas <input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales <input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): NP para células humanas
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Humano

**5. a) Técnicas de detección**

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo)
---

**5. b) Técnicas de identificación**

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo)
---

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

Sí <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?:		



b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los linfocitos T humanos necesitan controles y condiciones fisicoquímicos y ambientales especiales para sobrevivir. Fuera del anfitrión (cuerpo humano) y debido a la falta de condiciones apropiadas, las células no sobrevivirán.

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. Los linfocitos CAR T no son viables fuera del organismo de un paciente. En caso de que las células se expongan al medio ambiente, por ejemplo, al ser liberadas accidentalmente del recipiente, no serían viables, ya que solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No hay otros medios de diseminación en el medio ambiente, porque el producto se manipula en un entorno controlado por el médico y carece de una vía de entrada natural al organismo.

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)

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

El AZD0754 es una terapia de linfocitos CAR T autólogos dirigidos a STEAP2 con blindaje dnTGFβRII, como posible tratamiento antineoplásico para pacientes con cáncer de próstata metastásico.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector

plásmido

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifiquense):

b) Identidad del vector: El vector lentiviral (VLV) es un vector pseudotipado con replicación defectuosa del VLV autoinactivante (SIN) de tercera generación con una cubierta de glucoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VEV-G).

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Vectores lentivirales pseudotipados del VEV.G, con un amplio rango de anfitriones con capacidad para transducir diferentes células de mamíferos.

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifiquense) Tras la transducción del vector, es posible identificar la presencia de la expresión del transgén mediante citometría de flujo.

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



e) Fragmentos constituyentes del vector: En la fabricación de AZD0754, se utilizan vectores lentivirales autoinactivantes (SIN) deficientes para la replicación (basados en el VIH-1) que utilizan un sistema de empaquetado de vectores lentivirales de tercera generación. Las células del empaquetado se transfectan con 4 plásmidos independientes. Un plásmido de transferencia que codifica STEAP2 y un dnTGFβRII, plásmido auxiliar que codifica el vector gag-pol, el plásmido rev y el plásmido de envoltura del VEV-G.

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 linfocitos T autólogos .

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)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El AZD0754 es un producto de linfocitos T de receptor de antígeno quimérico (CAR). El constructo CAR (CAR 40A3Bz y dnTGFβRII) contiene un dominio de reconocimiento de STEAP2 (40A3), un dominio coestimulador (4-1BB [B]) y un dominio de señalización (CD3 zeta).

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: El receptor del factor de crecimiento transformante β de tipo II CAR-T2A 40A3Bz es de origen sintético.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: El AZD0754 expresa un CAR específico para STEAP2 y un dnTGFβRII como estrategia de blindaje. El componente de blindaje dnTGFβRII está diseñado para ayudar a superar la inmunosupresión en el microentorno del tumor (TME) de próstata, y el CAR (40A3Bz) reconoce la proteína STEAP2, una diana que está expresada habitualmente en la superficie de las células del cáncer de próstata. El compromiso con la diana desencadena las funciones efectoras de los linfocitos T CAR, lo que provoca la destrucción de las células STEAP2 positivas.

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 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"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):

Otros ( especifíquense): **Humano.**

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <b>Primates</b>
ii) Familia (plantas): ...
iii) Género: <b>Homo</b>
iv) Especie: <b>Sapiens</b>
v) Subespecie: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: <b>Humano</b>

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"/>  Especifíquese:
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?  Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>  Especifíquese:
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?  Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>  Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Dado que el vector lentiviral autoinactivante se integra en el genoma del anfitrión, las secuencias de transgenes se integran de forma estable en el ADN de los linfocitos T. El material genético insertado está diseñado para ser incompetente para la replicación con un riesgo insignificante de recombinación.

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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?	<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 II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

No aplicable a los linfocitos T humanos. El vector lentiviral utilizado para fabricar AZD0754 es autoinactivante y deficiente para la replicación. El transgén insertado en el vector lentiviral no codifica factores de patogenicidad, secuencias codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos ni insertos potencialmente peligrosos por otro motivo.

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Las células transducidas con el vector lentiviral no se liberan en el medio ambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas. Para analizar la identidad del producto se utiliza la citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La identidad de la expresión transgénica se determina mediante citometría de flujo en células transducidas.

#### F. Información sobre la liberación

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

El OMG se administrará por vía intravenosa a los sujetos incluidos en los estudios clínicos y se administrará a los sujetos para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

##### 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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Hospital Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona

Clínica Universidad de Navarra, Avenida Pio XII, 36, 31008 Pamplona (Navarre)
b) Área del lugar (m2): <b>No procede.</b> i) lugar real de la liberación (m2): ii) área de liberación más amplia (m2):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <b>No procede.</b>
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <b>No procede.</b>

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <b>El OMG (AZD0754) se administrará por vía intravenosa a los sujetos del estudio en un entorno hospitalario controlado y no está prevista su liberación. Las células AZD0754 no pueden sobrevivir fuera del organismo/laboratorio.</b>
b. Duración de la operación: <b>La administración durará un máximo de 15 minutos.</b>
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: <b>El personal del centro clínico recibirá formación sobre la manipulación, administración y descongelación del OMG (AZD0754). Toda manipulación de AZD0754 se realizará en el nivel de bioseguridad 2. Antes y durante la administración, el OMG está contenido y solo será accesible para el personal pertinente del centro clínico. La administración la llevarán a cabo profesionales sanitarios experimentados, debidamente formados en procedimientos de higiene y normas relativas a la seguridad y la manipulación de materiales infecciosos. El AZD0754 contiene linfocitos T humanos, por lo que los profesionales sanitarios deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de infecciones de transmisión sanguínea. Todo el material parcialmente utilizado o no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con el AZD0754 se eliminará de acuerdo con la política de eliminación de riesgos biológicos del centro.</b>

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

**La administración se realizará en condiciones ambientales en el interior.**

#### 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 procede.

**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): <b>Primates</b>
ii) Familia (plantas): ...
iii) Género: <b>Homo</b>
iv) Especie: <b>Sapiens</b>
v) Subespecies: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/Línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: <b>Humano</b>

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

Se espera que el OMG tenga un efecto terapéutico en pacientes con cáncer de próstata metastásico.

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

Ninguno.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir

accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG No procede, los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del organismo/laboratorio.

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: Negligible. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del organismo/laboratorio y el producto celular no contiene lentivirus competentes para la replicación.
b) De otros organismos al OMG: Insignificante
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 dichos estudios.

#### 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

Tras la infusión, los sujetos se someterán a pruebas de la farmacocinética de los linfocitos CAR T (OMG) según el calendario definido por el protocolo, así como 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 hará un seguimiento de los sujetos durante un periodo de un máximo de 15 años después del tratamiento.

6. Frecuencia del seguimiento

Después de la infusión de CAR-T, se evaluará a los sujetos los días 1 (día de la infusión), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 29, 36, 43 y 56, así como los meses 3, 4, 6, 8, 10, 12 y cada 3 meses a partir de entonces. La duración del estudio será de un máximo de 12 meses después de que el último participante haya recibido la dosis de AZD0754. Los sujetos serán incluidos en un protocolo de seguimiento a largo plazo independiente para el seguimiento continuado de la seguridad y la supervivencia durante un máximo de 15 años (o según lo exijan las disposiciones reglamentarias locales) desde el tratamiento con AZD0754.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El investigador es responsable de las instrucciones y de la formación del personal del centro. El personal clínico que intervenga en el ensayo recibirá formación sobre los procedimientos y las medidas que se deben tomar en caso de derrame/liberación imprevistos. Además, el lugar de la administración del OMG se limpiará de acuerdo con los métodos de limpieza estándar para materiales biológicos potencialmente peligrosos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos del OMG pueden consistir en bolsas, equipos de administración (tubos, jeringas, agujas y accesorios relacionados) y los equipos de protección individual que utilice el personal clínico (p. ej., guantes, batas).

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Los procedimientos normalizados de trabajo para la eliminación en el centro médico serán coherentes con las pautas que se dan en el Manual de bioseguridad de laboratorio de la OMS, 3.<sup>a</sup> ed. (2004), para BSL1/2. En el centro médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para objetos punzocortantes o bolsas marcadas claramente (p. ej., materiales biopeligrosos, residuos médicos) antes de la esterilización en autoclave o la incineración, tanto dentro como fuera del centro, según las pautas institucionales locales para la manipulación de materiales biopeligrosos.

### 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

No se espera la diseminación, incluso en el caso improbable de diseminación accidental, ya que el OMG no puede sobrevivir fuera del organismo humano. La administración del OMG a los pacientes se realizará en áreas adecuadas y confinadas dentro del centro clínico correspondiente. Las instrucciones de transporte, manipulación y eliminación del material del ensayo clínico están definidas en un documento independiente. En este sentido, las personas que intervengan en el ensayo clínico recibirán formación sobre los procedimientos y las medidas que se deben tomar en caso de derrame/liberación imprevistos.

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

Véase la sección J.1.

#### 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, dado que las células AZD0754 no pueden sobrevivir fuera del organismo/las condiciones del laboratorio.

#### 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 el OMG en el ensayo clínico serán supervisados regularmente. El personal que manipule el PEI debe 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 (p. ej., usar equipos de protección individual, seguir los procedimientos estándar de desinfección). Además, las células AZD0754 solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular. Por lo tanto, no se prevén efectos no deseados para el medio ambiente.