

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/23/26
Fecha del acuse de recibo de la notificación: 01/09/2023	
c) Título del proyecto:	Estudio en fase Ib, abierto, multicéntrico y de un solo grupo para evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de AUTO1 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B) y linfoma no Hodgkin de linfocitos B agresivo en adultos (LNH-B) recurrentes/resistentes al tratamiento (r/r) y positivos para CD19.
Período propuesto para la liberación: de 20/10/2023 hasta 20/10/2027	

2. Notificador: Autolus Limited

Nombre de la institución o empresa: Autolus Limited, The MediaWorks, 191 Wood Lane, London, W12 7FP, United Kingdom
--

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"/>

<p style="margin: 0;">- insectos <input type="checkbox"/></p> <p style="margin: 0;">- peces <input type="checkbox"/></p> <p style="margin: 0;">- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p style="margin: 0;">Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>	
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p style="margin-left: 20px;">Genero: <i>Homo</i></p> <p style="margin-left: 20px;">Especie: <i>H. sapiens</i></p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: II, A(10)</p> <p style="margin-left: 20px;">El OMG consiste en linfocitos T autólogos que son modificados genéticamente <i>ex vivo</i> con un vector lentiviral (LV18970). Las células T se transducen utilizando un vector lentiviral autoinactivable (SIN) de tercera generación que carece de secuencias de codificación viral que puedan dar lugar a lentivirus o péptidos inmunogénicos competentes para la replicación. Carece de secuencias promotoras de lentivirus que se sabe que están implicadas en la mutagénesis de inserción por retrovirus y vectores derivados.</p> <p style="margin-left: 20px;">Las células autólogas transducidas con un lentivirus están diseñadas para expresar CAR y el producto no contiene el virus intacto. El vector lentiviral LV18970 se fabrica con arreglo a las prácticas correctas de fabricación e incluye pruebas de lentivirus competentes para la replicación (RCL) del vector y de las células al final de la producción (EOP) como parte de las pruebas de liberación para demostrar la ausencia de virus competentes para la replicación. El OMG también se somete a pruebas de RCL como parte de la estrategia de control de la liberación de productos farmacéuticos. Además, debido a la naturaleza lábil de los linfocitos T en condiciones normales, es muy poco probable que el OMG sobreviva o persista en superficies medioambientales.</p>	

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: ES	
Número de la notificación: B/ES/20/16	

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: GB and US - Número de la notificación: GM3297/17.1a and N/A ¹	

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

AUTO1 es una terapia génica (CAR-T) que contiene células T autólogas transducidas con un vector lentiviral que codifica un receptor antígeno quimérico (CAR) contra CD19.

Las células CAR-T se comercializan en la UE desde 2017 (Kymriah®, Yescarta®, Tecartus®) y son objeto de investigación clínica desde hace casi una década. Por lo tanto, existe una amplia experiencia clínica en la manipulación y eliminación seguras de estas terapias celulares suministradas como dispersión para infusión en bolsas de infusión para uso médico. Las células humanas modificadas genéticamente tienen estrictos requisitos nutricionales para su supervivencia y replicación, por lo que no son viables en el medio ambiente y se degradan en sustancias naturales.

No se espera un impacto en el medioambiente dado que el OMG liberado consiste en linfocitos T autólogos transducidos ex vivo que se administran al paciente mediante perfusión intravenosa. El lentivirus se ha optimizado y diseñado de modo que sea deficiente para la replicación. El vector lentiviral y las células al final de la producción se analizan para detectar la presencia de RCL y no se ha detectado RCL en el material desarrollado para ensayos clínicos. Estos datos respaldan un nivel de riesgo muy reducido en caso de propagación del OMG en el medio ambiente.

Los pacientes que hayan recibido el tratamiento autólogo de terapia génica no podrán actuar como donantes de sangre, por lo que la liberación sólo podrá concebirse por cortes o derrames accidentales. La transmisión accidental de muestras biológicas que contienen OMG (por ejemplo, sangre o médula ósea) hace que el sistema inmunitario de la otra persona reconozca los cuerpos extraños y estimule su destrucción. Si la sangre del receptor accidental se infecta y es totalmente idéntica en HLA a las células inmunitarias del donante, existe una mínima posibilidad de que las células transducidas del donante eludan la detección.

Los linfocitos T son muy lábiles y no sobreviven en superficies medioambientales. Los centros de investigación cuentan con procedimientos de bioseguridad/gestión sanitaria y el personal dispone de formación para el manejo de pacientes y la manipulación segura de OMG, reduciendo así el riesgo de exposición a material biológico peligroso. En general, el riesgo de las Células T modificadas utilizando un lentivirus que codifica el CAR diseñados como un medicamento en investigación personalizado, suponen un riesgo extremadamente bajo para las personas y el medio ambiente circundantes. Por lo tanto, el riesgo ambiental potencial se considera insignificante.

El promotor no tiene conocimiento de ningún riesgo asociado a la liberación de células T autólogas en el medio ambiente, ni de ninguna circunstancia extraordinaria que pudiera dar lugar a una preocupación incluso menor.

¹ En los EE.UU., las terapias génicas que consisten en células humanas modificadas genéticamente se consideran sustancias que "se encuentran de forma natural en el medio ambiente" porque estas células tienen estrictos requisitos nutricionales para la supervivencia y la replicación y, por lo tanto, no son viables en el medio ambiente y se degradan en sustancias que se encuentran de forma natural (Guía de la FDA para la industria "Determinación de la necesidad y el contenido de las evaluaciones ambientales para terapias génicas, vacunas vectorizadas y productos virales o microbianos recombinantes relacionados", 21 CFR 25.31(c)).

El promotor no tiene conocimiento de ningún riesgo asociado a la liberación de células T autólogas en el medio ambiente, ni de ninguna circunstancia extraordinaria que pudiera suscitar siquiera una preocupación menor.

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) Cordados, Mamíferos	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

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

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): Humanos

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

No aplicable para células humanas

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

5. b) Técnicas de identificación

Ver el punto 5a

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 consiste en linfocitos T autólogos que se modifican genéticamente ex vivo con un vector lentiviral auto-inactivador que carece de secuencias de codificación viral que pueden dar lugar a replicación lentivirus competente.

Las células no son patógenas y no sobreviven, persisten o se replican fuera del organismo huésped autólogo a menos que se apliquen condiciones especiales de laboratorio y medios de crecimiento.

Las muestras de pacientes se analizan antes de la leucaféresis para detectar VIH, VHB, VHC, HTLV-1 y otras, según lo exijan los requisitos locales.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No aplicable para células humanas

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

No aplicable para células humanas

<p>c) Modo de reproducción</p> <p style="text-align: center;">Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/></p> <p>No aplicable</p>
<p>d) Factores que afectan a la reproducción:</p> <p>No aplicable</p>

9. Capacidad de supervivencia

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p> <p>i) endosporas <input type="checkbox"/></p> <p>ii) quistes <input type="checkbox"/></p> <p>iii) esclerocios <input type="checkbox"/></p> <p>iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>vi) huevos <input type="checkbox"/></p> <p>vii) pupas <input type="checkbox"/></p> <p>viii) larvas <input type="checkbox"/></p> <p>ix) otras (especifíquense): No aplicable</p>
<p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>La supervivencia de las células sanguíneas humanas fuera del respectivo huésped humano autólogo no es posible a menos que se apliquen condiciones de laboratorio y medios de crecimiento especiales.</p>

10. a) Vías de diseminación

<p>Las células T humanas pueden ser transferidas al mismo individuo o entre individuos a través de una infusión. No es posible la diseminación de las células sanguíneas en el medio ambiente</p>

10. b) Factores que afectan a la diseminación

<p>En el caso de transferencia entre individuos, la respuesta inmunitaria del receptor, a menos que sea suprimida intencionalmente, eliminaría las células T transferidas.</p>
--

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)

<p>No es aplicable</p>

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 modo de acción deseado para las células T-CAR consiste en la respuesta fisiológica de las células T a su antígeno afín, lo que significa la destrucción mediada por el objetivo de las células que presentan el objetivo, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias. La destrucción y la liberación de citoquinas están mediadas por la activación de la cascada de señalización del receptor de antígeno quimérico al reconocer y unirse a las células que expresan el antígeno específico.

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):	

<p>b) Identidad del vector:</p> <p>Vector lentiviral de tercera generación derivado del VIH-1 con deficiencia de replicación.</p>
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>VSV-G pseudotipado y, por lo tanto, capaz de transducir una variedad de células de mamíferos que no se dividen.</p>
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense):</p> <p>Citometría de flujo para detectar la expresión del CD19 CAR en las células transducidas.</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p>
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>El genoma del vector lentiviral consiste en un LTR de VIH de 5' truncado, en el que se ha suprimido la región U3, la señal de empaquetamiento (ψ), el elemento de respuesta Rev (RRE), el tracto central de polipurina (cPPT) y un LTR de 3', que contiene una delección autoinactivante en la región U3. La expresión del CAR está impulsada por el promotor humano PGK1 y la expresión está potenciada por un elemento de respuesta postranscripcional de marmota modificado (ΔWPPE).</p>
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense) Transducción</p>

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>Las regiones de los fragmentos de inserción que se describen a continuación están flanqueadas por elementos de control transcripcional, repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3' y una señal de empaquetamiento lentiviral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fragmento de inserción AUTO1: un CAR dirigido contra CD19
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>LTR 5' y LTR 3' del VIH-1 (que contiene la delección autoinactivante), la secuencia de empaquetamiento, la RRE y la cPPT. La expresión del CAR está impulsada por el promotor humano PGK1. La expresión está potenciada por un elemento de respuesta postranscripcional del virus de la hepatitis de marmota modificado (ΔWPRE).</p> <p>El fragmento variable de cadena sencilla se deriva de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19. La región transmembrana se deriva de los dominios transmembrana y los endodominios de CD8 humano, 41BB humano y CD3ζ humano.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>Elementos del vector lentiviral (como se describe en la sección 6(b)) contribuyen a la incorporación e integración lentiviral de las secuencias de interés, como el transgén del CAR.</p> <p>Elementos reguladores (WPRE, promotor del PGK1, como se describe en la sección 6(b)) impulsan y potencian la expresión del transgén del CAR.</p> <p>Transgén quimérico: el transgén insertado incluye el promotor transcripcional que dirige el transgén del CAR. El transgén se transcribe en ARNm y la proteína resultante se expresa en la superficie celular del linfocito T. El fragmento variable de cadena sencilla expresa el CAR como una proteína de cadena sencilla que reconoce antígenos diana a los que se dirige específicamente.</p> <p>- Región transmembranaria: la región transmembranaria se une al dominio de unión del CAR de cadena sencilla para anclarse a la membrana celular.</p> <p>- Endodominios: regiones intracelulares del CAR diseñadas para activar los linfocitos T tras unirse al antígeno diana. Los endodominios enumerados en 6(b) se han diseñado para promover la proliferación de linfocitos T y un aumento de la producción, persistencia y citotoxicidad de citoquinas para mediar los efectos antitumorales</p>

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 checked="" 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

i) Orden y taxón superior (animales): Roedores, primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Mus, Homo
iv) Especie: Mus musculus, Homo sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ratón, humano

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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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: Los pacientes reciben linfocitos T autólogos genéticamente modificados y los índices de supervivencia son similares a los correspondientes a los linfocitos T autólogos sin modificar		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La supervisión del paciente para la persistencia de CAR se realizará utilizando técnicas habituales de análisis celular por citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La identidad de las células que expresan CAR se determinará utilizando técnicas habituales de análisis celular por citometría de flujo con un reactivo de detección específico.

F. Información sobre la liberación

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

Aprovechar la capacidad de los linfocitos T del propio paciente para dirigirse a e inducir la muerte celular de las células tumorales malignas.

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 Universitario de Vall d'Hebron, Pg Vall d'Hebron 119-129 08035 Barcelona.
b) Área del lugar (m ²): 100.000 m ² (instalaciones hospitalarias) <ul style="list-style-type: none"> i) lugar real de la liberación (m²): 7.2 m² ii) área de liberación más amplia (m²): No es aplicable (aplicación de la terapia génica)
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No es aplicable
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No es aplicable

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: 5-100 millones de linfocitos T genéticamente modificados transducidos positivamente.
b. Duración de la operación: Se administrarán linfocitos T autólogos genéticamente modificados a un paciente en una dosis única, después de un tratamiento de quimioterapia de pre-acondicionamiento. La duración total de la administración del OMG será de hasta 30 minutos para cada perfusión. Está previsto que, aproximadamente, 4 pacientes reciban tratamiento en el Hospital Universitario Vall d'Hebron.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Las células que contienen el OMG crioconservadas se transportan en una bolsa de congelación especializada y se transfieren hasta la cama del paciente que recibirá la administración en una sala aislada. Tras la descongelación, las células que contienen el OMG se administran al paciente por vía intravenosa a través de una vía venosa central (o una vía de acceso venoso periférico grande adecuada para productos hemáticos) utilizando bien gravedad asistida si se perfunde todo el contenido de una bolsa o una jeringa (inyección lenta). Después de la perfusión, los tubos, la bolsa y la jeringa se embalarán, precintarán y se destruirán de acuerdo con los procedimientos normalizados

de trabajo en los centros del ensayo clínico autorizados para materiales contaminados. Los pacientes permanecerán ingresados durante 10 días tras la infusión de AUTO1, o más si es necesario, para su seguimiento y tratamiento.

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

las actividades se llevan a cabo en un hospital

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

El ensayo clínico en fase Ib/II AUTO1-AL1 está en curso en el Reino Unido y en los Estados Unidos utilizando este OMG. En el Reino Unido se han realizado otros dos estudios (CARPALL y ALLCAR19) utilizando el mismo OMG.

El ensayo clínico de fase Ib AUTO1-PY1 se está llevando a cabo en el Reino Unido y Estados Unidos con el mismo OMG.

No se han descrito efectos adversos para el medio ambiente o terceros. Además, el OMG no puede sobrevivir fuera del paciente o sin condiciones especiales de cultivo.

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

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

No es aplicable, ya que no se espera que los linfocitos T genéticamente modificados sobrevivan fuera del cuerpo humano. En caso de transferencia accidental de los linfocitos T modificados a otro humano, es muy probable que el sistema inmune los reconozca como extraños y los destruya.
--

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

Las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o en otros organismos. La contaminación cruzada con otras especies es muy poco probable.

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 permitirá a los pacientes tratados actuar como donantes de sangre. Por lo tanto, el OMG no se transmitirá a otras personas a través de una perfusión. Las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y, salvo por perfusión, no pueden ser diseminadas en el medio ambiente.
--

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

i) Orden y taxón superior (animales): No es aplicable
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: Las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano ni en otros organismos
b) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, conforme a G5
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Las células T humanas modificadas genéticamente, de forma similar a los linfocitos T sin modificar, son capaces de proliferar como linfocitos T que conservarán las mismas propiedades antitumorales y, por tanto, pueden ser un beneficio positivo para mantener una respuesta persistente contra el cáncer

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 simulaciones adicionales en ambientes naturales.

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

No es aplicable a las células T humanas.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Citometría de flujo para detectar las células transducidas.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

En caso de que se produzca una liberación accidental de sangre, se puede realizar una citometría de flujo en la sangre del receptor accidental para evaluar la presencia del organismo.

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

Como se ha indicado en H2, siempre que sea aplicable para determinadas especies, p. ej., humanos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No es aplicable

5. Duración del seguimiento

El seguimiento tendrá una duración de hasta 15 años después del último tratamiento con el OMG

6. Frecuencia del seguimiento

Se tomarán muestras de sangre en múltiples puntos temporales, por ejemplo, antes del tratamiento, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses después del tratamiento y después cada 6 meses hasta el final del estudio (4 años desde el primer paciente inscrito hasta el final del estudio).

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No se requieren procedimientos específicos posliberación además de los procedimientos de gestión clínica del centro habituales

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos incluyen artículos como conjuntos de catéteres, tubos y jeringas empleados para la administración del producto que contiene el OMG, bolsas de perfusión vacías que contenían el producto, cualquier apósito para heridas correspondiente y materiales utilizados para la recogida de muestras biológicas (p. ej., sangre, biopsias, etc.). Se calcula que la cantidad de dichos residuos por paciente sea inferior a 1 kilogramo.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los desechos que contengan o puedan contener el OMG se eliminarán como residuos biosanitarios para su incineración de acuerdo con los procedimientos habituales del centro y en cumplimiento de los reglamentos nacionales sobre desechos.

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 propagación no intencionada del OMG es muy limitado, puesto que el OMG se controlará rigurosamente de modo que se libere directamente en el paciente receptor. Se notificará cualquier exposición accidental a un profesional sanitario y al responsable de seguridad medioambiental (RSM) del Hospital Vall d'Hebron.

Durante la selección del centro y la calificación del mismo, Autolus verificara que los procedimientos locales para los derrames accidentales y la propagación no intencional están en su lugar. En caso de evento (por ejemplo, derrames), la vida media de AUTO1 en condiciones ambientales normales es muy corta y puede ser fácilmente inactivada mediante la aplicación de material absorbente, que luego se empapa en etanol al 70% u otros desinfectantes de amplio espectro. Mientras se lleva a cabo la limpieza del vertido se utilizará el equipo de protección personal adecuado (ropa, guantes, gafas de seguridad).

Las exposiciones personales como el contacto con la piel, las salpicaduras oculares y los pinchazos con agujas se tratarán de acuerdo con los protocolos institucionales habituales para incidentes de exposición:

Contacto con la piel: La piel expuesta se lavará inmediatamente con jabón y se limpiará a fondo con una gasa empapada en lejía diluida (solución de Dakin al 5%) o enjuague con peróxido de hidrógeno al 3%.

Salpicaduras en los ojos: Los ojos afectados se enjuagarán con abundante agua o solución lavaojos durante al menos 15 minutos manteniendo los párpados abiertos.

Pinchazo con aguja: Se forzará el sangrado de la herida, seguido de un lavado a fondo de la zona con agua y jabón.

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

El personal del estudio seguirá los procedimientos habituales del centro para la exposición o los derrames accidentales (véase también 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 es aplicable.

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

No es aplicable.