

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/19/17
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	1/07/2019
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico en Fase II para evaluar la eficacia de la infusión de células autólogas CD34+ transducidas con un vector lentiviral portador del gen FANCA (Medicamento Huérfano) en pacientes con anemia de Fanconi subtipo A”.
e) Período propuesto para la liberación:	Julio 2019- Julio 2023

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Rocket Pharmaceuticals, Inc.
-------------------------------------	------------------------------

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"/>
	- 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 son células madre hematopoyéticas CD34+ de pacientes de anemia de Fanconi subtipo A (*Homo sapiens sapiens*) transducidas con el vector lentiviral autoinactivantes (SIN) PGK-FANCA-Wpre*.

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

Como se describió en la solicitud B/ES/12/37, el vector lentiviral autoinactivante (SIN) PGK-FANCA-Wpre* se usa para transducir células CD34+ de pacientes de anemia de Fanconi subtipo A. El vector PGK-FANCA-Wpre* se produce mediante un sistema de manufactura de tercera generación en el que los genes virales accesorios se han eliminado del vector transferente y su 3'UTR se ha modificado para generar el vector SIN.

El productor de los plásmidos amplifica y desarrolla todos los controles de calidad aplicables a los vectores de transferencia y accesorios. La estabilidad genética de cada plásmido se analiza por secuenciación de cada nueva producción de plásmidos.

La compañía productora del vector lentiviral, también desarrolla todos los controles de calidad apropiados a cada producción del vector lentiviral, incluyendo análisis de RCL (virus competentes para replicación).

La estabilidad genética es muy alta, una vez integrado el vector en el genoma de la célula CD34. Gracias al promotor interno hPGK se expresará la proteína FANCA y corregirá el defecto genético en las células de los pacientes. Si la integración ocurre en zonas del genoma con poca transcripción, podrían ocurrir fenómenos de silenciamiento o de expresión baja.

La estabilidad genética de la integración del vector PGK-FANCA-Wpre* en las células CD34+ se analizará por PCR cuantitativa (QPCR) tras la transducción de las células CD34.

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: GB	

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

<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación: 	

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

<p>El impacto medioambiental esperado por la liberación del OMG (células CD34+ de pacientes transducidas con el vector viral) es muy bajo. El OMG se fabrica de manera segura, las células CD34+ se transducen ex vivo en una instalación que cumple las Normas de Correcta Fabricación. Después, el producto celular es transportado y manipulado hasta la infusión al paciente en las instalaciones del hospital. Así, los riesgos de liberación al medio ambiente son muy limitados y están controlados en todas las fases del proceso.</p> <p>Adicionalmente, tanto el vector lentiviral terapéutico como la célula CD34+ transducida tienen unas características biológicas que impiden su multiplicación y/o dispersión fuera del paciente infundido con las células transducidas. El vector y las células CD34+ transducidas no pueden sobrevivir fuera del individuo. La proliferación de las células CD34+ transducidas para reconstituir la hematopoyesis del paciente solo ocurrirá en el paciente y no podrá multiplicarse fuera de este (células autólogas).</p> <p>No existen ecosistemas en los que se puede diseminar el OMG y en el paciente no hay modificación genética de células germinales por lo que no se puede transmitir.</p> <p>El uso propuesto para el producto final solo contempla la administración endovenosa del mismo.</p> <p>No pueden existir interacciones del OMG con otros organismos ajenos. El vector lentiviral utilizado deriva del VIH. Se sabe que solo en el caso de que exista infección del VIH en el paciente, podrían existir posibilidades de recombinación entre secuencias del vector lentiviral con secuencias del virus salvaje. Por ello, se descarta realizar la terapia en pacientes VIH positivos. Los pacientes receptores del OMG deben someterse a análisis y deben estar libres de VIH. De esta manera, la posibilidad de recombinación entre el vector y los virus salvajes queda anulada. En ninguno de los múltiples ensayos clínicos con este tipo de vectores se ha descrito la generación de recombinación de los vectores terapéuticos para generar lentivirus competentes en replicación (RCLs)</p>

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Orden: Primates Familia: Hominidae Subfamilia: Homininae
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>Homo sapiens</i>
iv) Subespecie: <i>H. sapiens sapiens</i>
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Ser 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 <input checked="" type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:		
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>	
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>	
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>	
Macaronésico	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?		
SÍ <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	

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):		

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

El hábitat natural del OMG (células autólogas CD34+ transducidas) es el microambiente hematopoyético del paciente receptor.

5. a) Técnicas de detección

La detección se realiza mediante técnicas de biología molecular (*Western blot*, PCR en tiempo real (Q-PCR) y RT-Q-PCR). Además, para identificar las células CD34+ se utiliza la citometría de flujo y el marcador CD34 (anticuerpos monoclonales unidos a un fluorocromo).

5. b) Técnicas de identificación

Se utilizan las mismas técnicas que las de detección: Q-PCR, RT-Q-PCR, *Western blot* y 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"/>
Según el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, los vectores son agentes de nivel 2 de bioseguridad. Las células CD34+ transducidas han integrado el vector lentiviral y no se ha descrito la producción de virus competentes en replicación por lo que no aplica nivel de contención para la manipulación del producto, administración y análisis de las muestras de los pacientes.	

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.

Las células madre hematopoyéticas CD34+ humanas modificadas genéticamente se recogen de pacientes de anemia de Fanconi subtipo A. Las células transducidas se infunden de nuevo en los pacientes. La detección de agentes bacterianos y virales, como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se realizará de manera rutinaria en los pacientes. Si los pacientes son positivos para este patógeno, el paciente será excluido de su participación en el ensayo para eliminar la posibilidad de recombinación residual como se explica más arriba.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Las células CD34+ transducidas no pueden reproducirse en ningún ecosistema natural, únicamente en condiciones de cultivo especiales o una vez trasplantadas las células en el paciente (células autólogas). Las células transducidas con el vector integrado solo se dividirán para reconstituir la hematopoyesis del paciente. En ningún caso habrá afectación de células germinales del paciente al tratarse de una terapia génica ex vivo.

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

No procede.

c) Modo de reproducción

No procede.

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

No procede.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

i) endosporas

ii) quistes

iii) esclerocios

iv) esporas asexuales(hongos)

v) esporas sexuales (hongos)

vi) huevos

- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La capacidad de supervivencia de la célula CD34+ transducida depende enteramente de su injerto o anidamiento en el microambiente hematopoyético del paciente receptor del OMG.

10. a) Vías de diseminación

El ensayo clínico solo contempla infundir las células autólogas corregidas en el paciente. Las células CD34+ injertarán y reconstituirán el sistema hematopoyético del paciente.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Incluso en el caso de que las células fueran infundidas o inyectadas en otro individuo diferente del paciente, las células no sobrevivirían ya que el sistema inmune lo destruiría al no ser las células histocompatibles con el paciente.

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)

Existe una notificación previa autorizada **B/ES/12/37** para la realización del “Ensayo clínico Fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la infusión de células CD34+ autólogas transducidas con un vector lentiviral portador del gen FANCA (medicamento huérfano) para pacientes con Anemia de Fanconi del Subtipo A”.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético
- iii) Sustitución de una base
- iv) Fusión celular
- v) Otro (especifíquese)

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El OMG son células madre hematopoyéticas CD34+ de pacientes de anemia de Fanconi subtipo A transducidas con el vector lentiviral autoinactivantes (SIN) PGK-FANCA-Wpre*.

Las células CD34+ se recogerán del paciente y se transducirán con el vector lentiviral. El vector terapéutico se integrará en el genoma de las células y el gen terapéutico (FANCA) se transcribirá y se traducirá para producir la proteína terapéutica FANCA. Las células CD34+ del paciente transducidas serán infundidas en el paciente de manera autóloga. Tras la infusión, las células CD34+ corregidas podrán reconstituir el sistema hematopoyético del paciente.

La anemia de Fanconi es una enfermedad rara. El defecto de reparación del DNA es considerado el defecto principal y diagnóstico de la enfermedad. Las células CD34+ transducidas y corregidas, serán por lo tanto capaces de activar la vía de la anemia de Fanconi por la monoubiquitinización de FANCD2 y FANCI. Estas proteínas podrán entonces migrar a las zonas de daño en el ADN, y en cooperación con otras proteínas de reparación del ADN, promoverán la reparación del ADN en estas células, como ocurre en las células sanas.

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):	

d) Fragmentos constituyentes del vector

El vector está constituido por una serie de fragmentos, el más importante es el inserto flanqueado por las LTRs y cuyas partes se detallan en el punto 6. El resto contiene secuencias virales del plásmido pCCL-PGK-FANCAW-82-RO necesarias para su amplificación y selección. En concreto una secuencia origen de replicación PolyA, una secuencia SV40ori, una secuencia pUCorigin, una secuencia de resistencia a sacarosa y un promotor CMV (citomegalovirus) para que se exprese la construcción en las células productoras.

e) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El fragmento de inserción se compone de las siguientes partes que se integrarán desde una LTR a la otra (ver figura del punto 4. b).

- LTR: Long Terminal Repeat (secuencia derivada del lentivirus).
- SD: *Splice Donor* o donador de *splicing*.
- Ψ : señal de empaquetamiento.
- PBS: *primer binding site*.
- ga: gen gag deletado.
- RRE: *Rev Response Element* o elemento respondedor de Rev.
- SA: *Splice Acceptor* o aceptador de *splicing*.
- cPPT: *Central Polypurine Tract*, tracto central de la polipurina, regula expresión del transgén.
- PGK: promotor interno que dirige la expresión ubicua de los genes de interés.
- FANCA: cDNA que codifica para la proteína del subtipo A de la anemia de Fanconi.
- Wpre, mutado: *Woodchuck pre-regulatory element* o elemento regulador del virus de la hepatitis de marmota. Estabiliza y mejora expresión del transgén. En este caso está mutado para mejorar la seguridad y eficacia de la secuencia.

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

- a. LTR: secuencia derivada del Lentivirus y citomegalovirus.
- b. SD: Lentivirus.
- c. Ψ : Lentivirus.
- d. PBS: Lentivirus.
- e. ga: Lentivirus.
- f. RRE: Lentivirus.
- g. SA: Lentivirus.
- h. cPPT: Lentivirus.
- i. PGK: Humano.
- j. FANCA: Humano.
- k. Wpre, mutado: virus de la hepatitis de la marmota.

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

- **LTR en 3'**: Long Terminal Repeat (secuencia derivada del lentivirus). Las LTR se forman por la fusión de las regiones U3-R-U5 que se produce tras la retro-transcripción del vector y antes de su integración. La LTR silvestre del virus VIH-1 fue mutada eliminando la U3, por lo que la LTR resultante no es capaz de estimular la expresión de genes ni en el plásmido ni en la forma integrada tras la retro-transcripción. Para poder sintetizar el ARN mensajero se incorporó la potente secuencia promotor/enhancer del Citomegalovirus (CMV IE-I prom) en 3' de la secuencia RU5, de manera que este promotor dirija la expresión del ARN infeccioso que se empaquetará en las cápsidas infectivas. Esta secuencia en ningún momento formará parte del virus, por lo que tras su integración será incapaz de formar nuevas partículas infectivas: es un vector auto-inactivante o SIN (del inglés, *self - inactivating vector*).

- **SD**: *Splice Donor* o donador de *splicing*. La presencia de señales de procesamiento post/transcripcional mejora los títulos al reducir la degradación del ARN. Existe un SD dentro de la Secuencia Psi.

- **Ψ**: señal de empaquetamiento. Secuencia con una estructura secundaria característica que forma 4 bucles (SL1, SL2, SL3, SL4) que son necesarios para la correcta incorporación del ARN vírico en la cápsida.

- **PBS**: Primer Binding site: Incluye la secuencia donde se une el ARN transferente que sirve de cebador para la retro transcripción del Virus.

- **ga**: gen gag deletado. Las secuencias que codifican para proteínas víricas han sido eliminadas deliberadamente y forman parte de los genes facilitados en trans durante la producción, esta secuencia residual no codificante responde a la necesidad de mantener estructuras que participan en la encapsidación del ARN como SL4).

- **RRE**: *Rev Response Element* o elemento de respuesta a la proteína Rev.

- **SA**: *Splice Acceptor* o aceptador de *splicing*. La presencia de señales de procesamiento post/transcripcional mejora los títulos al reducir la degradación del ARN.

- **cPPT**: *Central Polypurine Tract*, tracto central de la polipurina, regula expresión del transgén.

- **PGK**: promotor interno que dirige la expresión ubicua de los genes de interés. Secuencia promotora del gen humano *PGK* (*Phosphoglycerate Kinase*), que codifica para la proteína PGK de expresión ubicua y moderada. Este elemento promotor está ubicado en hg 38 chrX: 78,103,818-78,104,327 del gen de la fosfoglicerato quinasa 1 humana (PGK1) (RefSeq NM_000291). La proteína codificada por este gen es una enzima glucolítica que cataliza la conversión de 1,3-difosfoglicerato en 3-fosfoglicerato. La enzima glicolítica, PGK1, es fundamental para el metabolismo de casi todas las células eucariotas, por lo que la hPGK se considera un elemento promotor robusto y constitutivo ideal para aplicaciones de terapia génica.

- **FANCA:** cDNA que codifica para la proteína del subtipo A de la anemia de Fanconi. Secuencia ADNc del gen humano *FANCA* localizado en el cromosoma 16 en brazo largo 16q24.3, que codifica para la proteína del grupo de complementación A de la anemia de Fanconi (FANCA).

- **Wpre, mutado:** (del inglés, *Woodchuck Hepatitis virus (WHV) post-transcriptional regulatory element*) es una secuencia original del virus de la hepatitis de la marmota que tiene la capacidad de estabilizar los ARNm aumentando la cantidad de proteína generada. La versión silvestre codifica la proteína X relacionada con hepatocarcinoma. La versión mutada ha eliminado los posibles sitios críticos de expresión de dicha proteína.

- **LTR en 5':** Las LTR se forman por la fusión de las regiones U3-R-U5 que se produce tras la retro-transcripción del vector y antes de su integración. La LTR silvestre del virus VIH-1 fue mutada eliminando 18 bases de la región promotor/enhancer U3 ($\Delta 18U3$) por lo que la LTR resultante no es capaz de estimular la expresión de genes ni en el plásmido ni en la forma integrada tras la retro-transcripción, por lo que tras su integración será incapaz de formar nuevas partículas infectivas: es un vector auto-inactivante o SIN (del inglés, *self-inactivating vector*).

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 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): Primate
ii) Familia (plantas): Hominidae/Retroviridae
iii) Género: Homo/Lentivirus
iv) Especie: Homo sapiens/Lentivirus VIH-1
v) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa: VIH-1
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano y lentivirus VIH-1.

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? <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>humanos</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>animales</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>plantas</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>otros</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	humanos	<input type="checkbox"/>	animales	<input type="checkbox"/>	plantas	<input type="checkbox"/>	otros	<input type="checkbox"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: Según el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, el VIH está clasificado como agente biológico del grupo 3. No obstante, parte de su genoma ha sido modificado eliminando las secuencias virales necesarias para su propagación, suprimiendo así su capacidad infectiva, lo que requiere un nivel de contención 2 para su manipulación. Por otro lado, la célula CD34+ modificada genéticamente con el vector lentiviral, por estar integrado en el genoma y por la ausencia de RCLs no se considera que se requiera un nivel de contención especial.	

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

Especifíquese

Las células de pacientes de anemia de Fanconi tipo A se caracterizan por defectos en la reparación del DNA. Se ha demostrado que las células corregidas tienen una ventaja competitiva sobre las células enfermas para sobrevivir.

La ventaja competitiva de las células CD34+ transducidas/corregidas frente a las células enfermas puede ser una gran ventaja para el efecto terapéutico, ya que pocas células podrían reconstituir al paciente con las células corregidas expresando el gen *FANCA*. Se contempla esta posibilidad porque en pacientes con una reversión espontánea de la mutación en una célula madre hematopoyética han mostrado una alta reconstitución hematopoyética por esas células revertidas, lo que se denomina pacientes con mosaicismo somático y estos pacientes mosaicos pueden recuperar niveles normales de células sanguíneas circulantes.

Por otro lado, la probabilidad de que el vector lentiviral adquiera ventaja o desventaja selectiva es muy baja en relación con el sitio de integración (exceptuando la expresión del gen terapéutico *FANCA*). En el caso de los vectores integrativos existe la posibilidad de mutagénesis insercional, siendo en el caso de los vectores lentivirales una opción muy remota. Los datos clínicos obtenidos en pacientes X1-SCID, en pacientes CGD, y más recientemente en pacientes Wiscott-Aldrich han mostrado que la transducción de células hematopoyéticas con vectores gammaretrovirales tienen beneficios clínicos incuestionables, aunque en algunos casos han generado síndromes linfoma o mieloproliferativos, debido a la transactivación de oncogenes por los promotores fuertes virales utilizados para expresar los genes. Con el fin de minimizar los riesgos leucemogénicos asociados a la utilización de vectores gammaretrovirales, se ha generado una nueva generación de vectores lentivirales (VLs) autoinactivantes (SIN), que ya ha entrado en la clínica, y que han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos, como el actual o como el denominado "vectores lentivirales que lleva el Wiscott Aldrich proteína (WASP-LV)" (Ref141/2000).

En comparación a los vectores gammaretrovirales, los vectores lentivirales tienen una menor preferencia por la integración en las regiones cercanas al inicio de transcripción de genes. Este hecho, junto con el diseño avanzado de auto-inactivación de los vectores lentivirales implica una reducción de los riesgos de oncogénesis insercional. Este ha sido particularmente el caso de los vectores lentivirales con el promotor presente en el medicamento huérfano con el que se realizará este ensayo clínico, el promotor del gen de la fosfoglicerato-quinasa (hPGK).

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí

No

No se sabe

<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

<p>La estabilidad genética es muy alta, una vez integrado el vector en el genoma de la célula CD34, gracias al promotor interno se expresará la proteína FANCA y corregirá el defecto genético.</p>

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?</p> <p style="text-align: right;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">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

No habrá infectividad ni propagación al tratarse de un vector autoinactivante (SIN). Debido a la envuelta, el vector lentiviral podría transducir múltiples tipos celulares, pero en el ensayo clínico la transducción será *ex vivo* sobre células hematopoyéticas, y luego las células transducidas se infundirán en el paciente. Por ello, no habrá transducción de otras células durante el ensayo clínico. La integración del vector en la célula diana no activaría virus latentes y no podría colonizar otros organismos.

Como en el resto de los protocolos de transducción *ex vivo* realizados sobre células CD34⁺, el producto celular sometido al proceso de transducción será objeto de un lavado con el medio de infusión del paciente. Muchos reactivos ya se han incluido en el medio de transducción utilizado para la terapia génica de otras enfermedades tales como X1-SCID, ADA-SCID, beta-talasemia o adrenoleucodistrofia, y en pacientes con anemia de Fanconi tratados por nuestro propio laboratorio (FANCOLEN-1). En ninguno de ellos se han observado efectos asociados a la infusión del producto celular. Según lo previsto, las dosis residuales de algunos reactivos no habrán de generar ni efectos terapéuticos, ni efectos tóxicos.

No se considera que la infusión de partículas lentivirales residuales presentes en el medio de infusión vaya a transducir células del paciente ya que estudios previos han demostrado que el complemento inactiva la envuelta VSV-G utilizada para el empaquetamiento de nuestro vector terapéutico, por lo que en presencia de complemento estos vectores infectan con una eficacia 95 veces inferior las células humanas.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La detección se realiza mediante técnicas de biología molecular (*Western blot*, PCR en tiempo real (Q-PCR) y RT-Q-PCR). Además, para identificar las células CD34⁺ se utiliza la citometría de flujo y el marcador CD34 (anticuerpos monoclonales unidos a un fluorocromo).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Son las mismas técnicas que la para la detección: *Western blot*, PCR en tiempo real (Q-PCR), RT-Q-PCR y citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

Los OMGs no se van a liberar al medio ambiente. El OMG definido como las células madre CD34⁺ de los pacientes de anemia de Fanconi-A transducidas con el vector lentiviral PGK-FANCA.Wpre* serán directamente infundidas en el paciente de anemia de Fanconi-A (células autólogas) destinadas a corregir las anomalías hematológicas presentes en pacientes de esta enfermedad.

El vector lentiviral facilitara la expresión de la proteína FANCA en las células CD34+ transducidas. Tras la infusión, las células CD34+ modificadas injertarán en la médula ósea del paciente, y esas células que previamente presentaban defectos para la proliferación y la diferenciación, ahora se comportarán como células sanas con capacidad normal de división y recuperarán la hematopoyesis en el paciente.

No se espera que el ensayo clínico tenga ningún efecto sobre el medioambiente.

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):

La liberación se producirá en el contexto de un ensayo clínico realizado en el Servicio de Transfusión – Departamento de Oncohematología Pediátrica del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús de Madrid (Avda. Menéndez Pelayo, nº 65, 28009, Madrid).

b) Área del lugar (m²): No procede

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:

No procede

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

No procede

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Se prevé la liberación de células CD34+ autólogas corregidas para 5 pacientes en el ensayo clínico.

La dosis de células infundidas al paciente serán las resultantes de la transducción de una población inicial de $\geq 5 \times 10^5$ CD34+ células/kg peso paciente.

b. Duración de la operación:

4 años: aproximadamente un año para completar el reclutamiento de pacientes al ensayo y un total de 3 años de seguimiento post-infusión.

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

No hay posibilidad de propagación del OMG, ya que la modificación genética de las células progenitoras se realiza *ex vivo* y estas células no pueden sobrevivir fuera del nicho hematopoyético del paciente (células autólogas). Por ello, no se contemplan métodos especiales para evitar la propagación.

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

No procede

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

En el marco del anterior estudio aun en marcha y con número de notificación B/ES/12/37, se ha demostrado ausencia de partículas virales en el producto final y ausencia de RCLs en el producto final liberado para la infusión del paciente y en las muestras del paciente, habiendo completado algunos pacientes los 3 años de seguimiento.

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): Hominidae.

iii) Género: *Homo*.

iv) Especie: *Homo sapiens*.

v) Subespecies: *Homo sapiens sapiens*.

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar: Ser humano.

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

La interacción será la que sucede a la infusión de progenitores hematopoyéticos corregidas del defecto genético, en el propio paciente sin necesidad de que éste sea tratado por ningún acondicionamiento previo, por lo que no se necesitan requisitos especiales en el hospital. Los progenitores hematopoyéticos transducidos anidarán en la médula ósea del paciente, y allí proliferarán hasta reconstituir la médula ósea del paciente y su sistema hematopoyético. En ninguno de los estudios preclínicos de biodistribución ni clínicos en los pacientes de anemia de Fanconi tratados en nuestro estudio o en otro estudio de terapia génica ex vivo se ha observado la generación de virus competentes en replicación.

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

No pueden existir interacciones con otros organismos ajenos ya que los pacientes receptores del OMG deben estar libres de VIH, para eliminar la posibilidad de recombinación residual de secuencias del vector viral con secuencias del virus VIH salvaje. Por ello, se descarta realizar la terapia en pacientes VIH positivos.

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

Especifíquese:

No está descrito este fenómeno en ninguno de los más de 200 pacientes tratados por terapia génica ex vivo con vectores lentivirales.

Como se explica anteriormente, las células de pacientes de anemia de Fanconi tipo A se caracterizan por defectos en la reparación del DNA. Se ha demostrado que las células corregidas tienen una ventaja competitiva sobre las células enfermas para sobrevivir, pero en ningún caso se ha observado ni es razonable pensar que las partículas lentivirales puedan desarrollar tal ventaja, o que se puedan generar partículas RCL a largo plazo.

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

Al tratarse de un ensayo clínico no existe la posibilidad de extenderse el OMG en otros ecosistemas. En ensayo clínico se llevará a cabo en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Av. de Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid, España).

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):

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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>No es razonable que pueden existir interacciones del OMG con otros organismos ajenos. El vector lentiviral utilizado deriva del VIH, por lo que teóricamente podrían ocurrir procesos de recombinación entre secuencias del vector lentiviral con secuencias del virus salvaje en pacientes infectados por el virus VIH. Por ello, se descarta realizar la terapia en pacientes VIH positivos.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>No es razonable que ocurra esta posibilidad.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>La única consecuencia que podría tener lugar y que sería muy poco probable es que se pudiesen incorporar secuencias del vector lentiviral en el virus salvaje. Pero como se ha dicho anteriormente, es sumamente poco probable ya que a los pacientes se les estudia si están infectados por el virus VIH.</p>

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 existen.

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

No procede.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Los pacientes se seguirán por un periodo inicial de 3 años y luego anualmente hasta 15 años tras la infusión con las células madre hematopoyéticas modificadas genéticamente, OMG. Se tomarán diferentes muestras de pacientes, tanto sangre como médula ósea, comenzando en el primer mes tras la infusión para determinar parámetros hematológicos (porcentaje de células madre progenitoras y linajes hematológicos) y cuantificar la presencia del OMG por PCR, una técnica muy sensible y robusta para la amplificación y detección de las secuencias de interés. Además, los estudios de clonalidad permitirán identificar los sitios de integración del vector en el genoma, para detectar cualquier dominancia clonal causada por la modificación genética. En la médula ósea, se llevarán a cabo estudios citogenéticos de inestabilidad cromosómica.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede ya que no habrá repercusiones en el ecosistema.

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

La PCR cuantitativa (Q-PCR) permite estudiar/descartar la transferencia de material genético a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

El seguimiento de los pacientes será de 3 años desde la infusión de las células transducidas. Los pacientes se seguirán en otro estudio a largo plazo, por un periodo total de 15 años tras la infusión (incluyendo los 3 años de seguimiento del estudio).

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la infusión se tomarán muestras de sangre en los meses 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 28, 32 y 36. Las muestras de médula ósea se tomarán en los meses 6, 12, 24 y 36 tras la infusión.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Los pacientes serán tratados en salas estándar del Servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús en Madrid, donde permanecerán al menos 72 horas tras la infusión simplemente para controlar sus constantes, pues los pacientes no serán tratados con quimioterapia pre-infusión. Los estarán hospitalizados en un área de acceso restringido debidamente señalizada

a la que únicamente tendrán acceso el personal sanitario a cargo del paciente y las visitas autorizadas.

La liberación del producto final (CD34+ transducidas) se realizará mediante infusión directa de las células presentes en la bolsa de infusión al paciente según normas establecidas. Todo el personal será informado de que las células CD34+ han sido transducidas con el vector lentiviral bajo un nivel 2 de bioseguridad y el personal estará formado para su manipulación, sin que sea necesario realizar una gestión de residuos especial. Cualquier residuo generado durante la actividad de manipulación de las células CD34+ transducidas o que haya podido estar en contacto con el producto debe ser depositado en contenedores especiales de bioseguridad e incinerado.

El personal debe utilizar ropa protectora, de acuerdo con lo siguiente:

- Deben usarse batas.
- Deben usarse guantes para cualquier procedimiento que pueda conllevar un contacto directo con la piel.
- Todo el equipo y las superficies de trabajo deben ser limpiadas con desinfectante.
- Las agujas y jeringas utilizadas deben ser desechadas en contenedores de bioseguridad.
- Después de quitarse los guantes, el personal debe lavarse las manos.

Administración de las células CD34+ transducidas al paciente:

- Los pacientes serán infundidos de acuerdo con los protocolos habituales del Servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital Infantil Niño Jesús.

Manejo del paciente que es dado de alta después del tratamiento:

- No se contemplan normas específicas una vez que el paciente es dado de alta.

Manejo del paciente que presenta problemas después del tratamiento:

- No se contemplan medidas específicas a las habituales en el Hospital.

Procedimientos para seguir por el personal y los visitantes:

- El personal que se pinche con agujas que hayan tenido contacto con las células transducidas debe seguir los procedimientos estándar vigentes para este tipo de accidentes. Debe informar al departamento de seguridad laboral, así como a los responsables del estudio.
- Cualquier miembro del personal involucrado en el ensayo que se sienta enfermo debe informar al departamento de seguridad laboral, así como a los responsables del estudio.
- No se permitirán visitas de personas inmunodeprimidas, trasplantados, en tratamiento con quimioterapia o corticoides, niños ni embarazadas.
- Sólo se admitirá un máximo de dos visitantes al mismo tiempo.

En caso de derramarse el producto:

- En las áreas donde el producto es manipulado, almacenado y transportado, debe haber siempre un desinfectante disponible, como, por ejemplo, lejía.
- Si hay un derramamiento del producto, el personal que lo vaya a limpiar debe seguir las normas de trabajo para limpiar materiales biológicos usando siempre un

desinfectante como lejía y desechando los residuos en contenedores de bioseguridad.

- Como medida preventiva, deben limpiarse y desinfectarse todas las superficies que hayan estado en contacto con las células transducidas.

Tratamiento de las muestras:

- El personal que maneje las muestras del paciente deberá llevar bata y guantes.
- Todas las superficies que hayan estado en contacto con el producto deberán ser desinfectadas como medida preventiva.
- Los dispositivos como agujas y jeringas deberán depositarse en un contenedor de bioseguridad.
- Todas las muestras deben estar claramente etiquetadas con una etiqueta de bioseguridad.
- Todo el material residual deberá ser desinfectado con lejía como medida preventiva.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No hay unas medidas especiales para evitar la diseminación de los OMGs fuera del lugar de la liberación ya que los progenitores hematopoyéticos transducidos no pueden diseminarse fuera del organismo del paciente.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los tipos de residuos serán:

- Residuos generados durante la preparación y manipulación del producto final (células CD34+ transducidas con el vector lentiviral).
- La bolsa de infusión al paciente del OMG final.
- Los residuos derivados de la limpieza de las zonas de trabajo.

El volumen de residuos generados va a ser el habitual en un procedimiento de este tipo y no van a ser grandes volúmenes. La mayor parte de los residuos se inactivarán mediante autoclavado y no serán más de dos bolsas de autoclave, que luego pasarán a incineración. Los residuos líquidos se tratarán con desinfectantes y no serán más de 1 L.

3. (b) Tratamiento de residuos

El tratamiento propuesto para los diferentes tipos de residuos se adaptará a la normativa vigente. Conforme a lo establecido en el Real Decreto 83/1999 por el que se regulan las actividades de producción y gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid (B.O.C.M. 163), se clasifican los residuos en:

- Clase I y II. Los materiales son inactivados (líquidos mediante desinfectantes y sólidos por autoclavado) y eliminados conforme a lo establecido.
- Clase III. Los residuos son gestionados por la empresa CONSENUR, registrada y autorizada a tal fin, de acuerdo con lo establecido en el citado Real Decreto.

En general, está previsto que los residuos sólidos (como batas, mascarillas, etc.) se desactiven mediante autoclavado, y después se incineren convencionalmente. A los residuos líquidos y las superficies se les aplicará un desinfectante adecuado. Todos los demás residuos (vendajes, torundas, etc.) se incinerarán en el centro hospitalario de la misma forma que los residuos clínicos habituales.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

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

Los pacientes tratados se mantendrán en el hospital durante al menos las 72 horas posteriores a la infusión.

En el caso de liberación accidental, se llevarán a cabo las siguientes medidas preventivas:

Aislar la zona de derrame; absorber la solución derramada con toallas desechables de papel u otro tipo de material absorbentes. Se tratará con lejía al 5%, 0,5% solución de hidróxido de sodio o una solución de desinfectante. También se emplearán otros desechables y un adecuado uso del recogedor, recoger el material derramado y poner todos los materiales de limpieza empleados en el lugar contaminado, en una bolsa de plástico desechable resistente. Cuando todos los materiales contaminados hayan salido de la sala, enjuagar la zona con agua limpia usando toallas desechables adicionales.

Al término de la limpieza, colocar todos los materiales contaminados de manera adecuada, debidamente etiquetados, y desecharlo todo como residuos biopeligrosos en contenedores específicos. Finalmente, quitarse los guantes lavarse las manos cuidadosamente con jabón y agua limpia.

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

En caso de derramarse el producto:

- En las áreas donde el producto es manipulado, almacenado y transportado, debe haber siempre un desinfectante disponible, como, por ejemplo, lejía.
- Si hay un derramamiento del producto, el personal que lo vaya a limpiar debe seguir las normas especificadas en el punto anterior y los procedimientos de trabajo marcados por el centro.
- Deben limpiarse y desinfectarse todas las superficies que hayan sido contaminadas.

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

Véase el apartado anterior.

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

En el ensayo clínico, los pacientes serán controlados periódicamente durante los 3 años posteriores a la infusión de las células transducidas, y posteriormente con carácter anual durante un periodo de 15 años para controlar la eficacia y seguridad del procedimiento. Debido a las razones anteriormente expuestas, y en referencia a la evaluación de riesgos, no se considerará necesario el desarrollo de planes específicos para proteger el medio ambiente.