

**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**

**Un estudio de fase I/II con MB-CART2019.1 para evaluar la seguridad, factibilidad y hallazgo de dosis en pacientes con LNHB recurrente o refractario**

**A. Información de carácter general:**

**1. Detalles de la notificación**

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/19/18
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	09/10/2019
d) Título del proyecto:	Un estudio de fase I/II con MB-CART2019.1 para evaluar la seguridad, factibilidad y hallazgo de dosis en pacientes con LNHB recurrente o refractario
e) Período propuesto para la liberación:	<b>De marzo de 2019 a diciembre de 2022</b>

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Miltenyi Biotec GmbH Friedrich-Ebert-Straße 68, 51429 Bergisch Gladbach, Alemania
-------------------------------------	--

**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"/> Humano
- 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) <b>Linfocitos T transducidos con un vector lentiviral sin capacidad de replicación que contiene el receptor de antígeno quimérico dirigido contra el CD20 y el CD19.</b>	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: Sí	

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: AT, BE, FR, NL, IT, LT	

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:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado miembro de la notificación: DE</li> <li>• Número de la notificación: Vorlage-Nr. 3421/01-03</li> </ul>	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado miembro de la notificación:</li> <li>• Número de la notificación:</li> </ul>	

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

No se espera ningún impacto medioambiental, ya que el ensayo clínico con el MB-CART2019.1 está limitado a pacientes que reciben el tratamiento en entornos hospitalarios en condiciones de administración seguras. Los pacientes tratados no excretan el MB-CART2019.1 al medio ambiente. De acuerdo con la evaluación
--

del riesgo para el medio ambiente, el MB-CART2019.1 no pone en peligro la salud de los seres humanos ni la seguridad medioambiental.

**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"/> Humano (Homo sapiens)
- 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): Homo sapiens
ii) Género:
iii) Especie:
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Humano

**3. Distribución geográfica del organismo**

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí                       No                       No se sabe

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

i) Sí  Las siguientes preguntas no son aplicables a humanos

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: No procede

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):

---

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

**5. a) Técnicas de detección**

No procede

**5. b) Técnicas de identificación**

No procede

**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.

Los pacientes se someterán a las pruebas del VIH, el VHB y el VHC antes de la leucocitaféresis y no se les incluirá en el estudio clínico si dan positivo en dichas pruebas.

**8. Información sobre reproducción NO APLICA**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

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

c) Modo de reproducción Sexual  Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

**9. Capacidad de supervivencia**

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo: no aplica

i)	endosporas	<input type="checkbox"/>
ii)	quistes	<input type="checkbox"/>
iii)	esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv)	esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v)	esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense)	<input type="checkbox"/>

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Las células sanguíneas humanas no sobreviven fuera del correspondiente hospedador humano autógeno, salvo que se apliquen condiciones de laboratorio y medios de crecimiento especiales.

**10. a) Vías de diseminación**

Las células sanguíneas no pueden diseminarse al medio ambiente debido a la rapidez con la que se inactivan.

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

En caso de que estas células sanguíneas se inyectaran a personas distintas al donante, sus respectivos sistemas inmunitarios las eliminarían.

**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)**

No procede.

**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**

Se espera que el modo de acción de los linfocitos T-CAR sea la respuesta fisiológica de los linfocitos T a su antígeno análogo, lo que implica la destrucción de las células con expresión de CD20 y/o CD19 mediada por la diana y la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de las células MB-CART2019.1. La destrucción y la liberación de citocinas se originan por la activación de la cascada de señalización del receptor de antígeno quimérico al reconocer las células que expresan CD20 y/o CD19 y unirse a ellas.

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

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

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

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

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector:	
Vector lentiviral de tercera generación obtenido del VIH-1 sin capacidad de replicación.	





<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>Para generar el constructo deseado, el CAR anti-CD20-CD19, se conectaron las secuencias scFv derivadas de un anticuerpo monoclonal de ratón por medio de un conector intracatenario. Se incluyó una secuencia guía humana para facilitar la expresión del CAR en la superficie celular mediada por la vía secretora. Se optimizaron los codones de la secuencia de ADN que codifica el CAR.</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>VIH (repeticiones terminales largas del vector lentiviral), empalme 5' (donante) principal, secuencia de empaquetamiento, elemento de respuesta a Rev, región central de polipurinas y SIN, promotor/intensificador del CMV humano, transgén murino y humano, como se indicó anteriormente.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>Véase más arriba.</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense):</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: retrovirus
iv) Especie: virus de la inmunodeficiencia humana
v) Subespecie:
vi) Cepa: HIV-1
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

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

a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		humanos	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese: El VIH natural está clasificado como organismo del grupo 3. Sin embargo, el vector lentiviral sin capacidad de replicación utilizado para la transducción de linfocitos T ya no es patógeno debido a la imposibilidad de que se produzcan partículas víricas infecciosas tras la transducción.	

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**

El CAR anti-CD20-CD19 se introduce en el linfocito T mediante el vector lentiviral CAR anti-CD20-CD19; por tanto, la secuencia de ADN que codifica el CAR anti-CD20-CD19 forma parte del ADN hospedador.

**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

Los linfocitos T modificados genéticamente expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el CD20 y el CD19. Los linfocitos T modificados genéticamente poseen las propiedades convencionales de los linfocitos T reactivos frente a los antígenos, lo que implica que, al encontrarse con una diana que exprese el CD20 y/o el CD19, los linfocitos T-CAR recibirán señales de activación que desencadenarán la respuesta normal de los linfocitos T. La señalización del CAR anti-CD20 y/o CD19 provocará la expansión de los linfocitos T-CAR y la liberación de citocinas proinflamatorias (como IFN $\gamma$  e IL-2). Las células diana que expresan el antígeno CD20 y/o CD19 sufrirán apoptosis mediada principalmente por la desgranulación citolítica y liberación de granzima/perforina y por la interacción Fas-FasL producida por los linfocitos T-CAR. El genoma del vector lentiviral sin capacidad de replicación se integra como provirus en el genoma de los linfocitos T. No es posible que se acoplen nuevas partículas víricas a la célula hospedadora final, ya que se han suprimido la mayoría de las secuencias del VIH.

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

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El seguimiento del paciente para comprobar la persistencia del MB-CART2019.1 se realizará mediante técnicas habituales de análisis celular por citometría de flujo.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad del MB-CART2019.1 se determinará mediante 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)

El ensayo de fase I/II es un ensayo de un solo grupo, prospectivo, multicéntrico, sin enmascaramiento, de aumento escalonado de la dosis en el que se evalúa el MB-CART2019.1.

Se realizará en un máximo de 35 centros en pacientes adultos con LNHB recidivante o resistente al tratamiento, a los que se les administrará MB-CART2019.1 autógeno con el fin de evaluar:

- la eficacia de las células MB-CART2019.1 administradas tras un tratamiento de acondicionamiento supresor de linfocitos en pacientes resistentes al tratamiento o que presenten la primera recidiva tras recibir quimioinmunoterapia de primera línea para el

LDCBG y que no sean aptos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

No se espera que el ensayo clínico con MB-CART2019.1 tenga ningún efecto, ni positivo ni negativo, sobre el medio ambiente en general.

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): El ensayo clínico se realizará en centros hospitalarios de España. Clínica Universidad de Navarra. Avenida Pio XII, nº 36. 31008 Pamplona, España Hospital Clínic de Barcelona, Calle Villarroel 170, 08036 Barcelona, España Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda de Córdoba s/n 28041 Madrid, España
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ): ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: El único entorno afectado será la sala del hospital. La manipulación segura del MB-CART2019.1, incluido el uso de equipo de protección personal por parte de los profesionales sanitarios, de medidas de descontaminación y de métodos de eliminación segura, evita que otras personas, aparte del paciente, se expongan al medicamento en investigación y que este se libere al medio ambiente.
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: El MB-CART2019.1 se suministra recién fabricado y se administra por vía intravenosa (i.v.) como dosis única, con un volumen final adaptado al peso del paciente en función del volumen final durante un periodo de tiempo aproximado de 15 minutos. La dosis administrada será de $2,5 \times 10^6$ células MB-CART2019.1 por kg de peso corporal.
b. Duración de la operación: La administración mediante un catéter de infusión i.v. durará aproximadamente 15 minutos.



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

No se espera que el MB-CART2019.1 se libere al medio ambiente debido a lo siguiente:

- El MB-CART2019.1 no sobrevive fuera del organismo del paciente al que se le han extraído los linfocitos T, y dichos linfocitos se extraen a pacientes que han dado negativo en las pruebas del VIH, el VHB y el VHC.
- El MB-CART2019.1 se fabrica en rigurosas condiciones de BPF para evitar la presencia del vector lentiviral competente para la transducción CAR anti-CD20-CD19 en el producto. La ausencia del vector se ha demostrado en un estudio de la seguridad (véanse el apartado 3.2.2.2 y el anexo III); por tanto, no se espera que el paciente excrete partículas del vector viral.
- Para la producción del vector lentiviral SIN sin capacidad de replicación CAR anti-CD20-CD19, se utilizan una línea celular HEK 293T y un sistema de 4 plásmidos que ya se ha empleado en un gran número de casos diferentes para la producción de vectores lentivirales seguros para uso en estudios clínicos. Los métodos de purificación evitan la presencia de secuencias de ADN funcionales derivadas de los plásmidos y la línea celular en los lotes de vector lentiviral SIN CAR anti-CD20-CD19, lo que se ha demostrado mediante un análisis de control de calidad.
- Durante el desarrollo del proceso se analizará el vector lentiviral CAR anti-CD20-CD19 para comprobar la ausencia de lentivirus competentes para la replicación (RCL). Hasta la fecha, no se han detectado nunca ni RCR ni RCL en ninguno de los estudios con vectores retrovirales o lentivirales.
- Las condiciones de administración segura definidas evitan la exposición accidental de las personas y los profesionales sanitarios y del medio ambiente en general.
- Se advierte a los pacientes tratados que adopten las medidas habituales para prevenir la infección por el VIH y que no donen sangre, tejido ni órganos.

Por tanto, el único riesgo para el medio ambiente que entraña el uso del MB-CART2019.1 en estudios clínicos sería una situación inesperada en la que los pacientes tratados liberasen el RCL al medio ambiente. En teoría, los pacientes tratados podrían liberar el RCL con secuencias del vector lentiviral SIN CAR anti-CD20-CD19 si se produjera una recombinación entre HERV o una infección simultánea por el VIH. La posibilidad de que se produzcan dichos acontecimientos se ha analizado en el apartado 4.2.3 y se ha considerado improbable. No obstante, si en contra de todas las expectativas, se produjeran tales acontecimientos, las características del vector lentiviral SIN CAR anti-CD20-CD19 serían esenciales para el efecto sobre el medio ambiente.

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

Se han instaurado procedimientos seguros de manipulación, descontaminación y eliminación similares a las aplicaciones de utilización confinada.

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

Los linfocitos T-CAR se llevan usando con éxito en ensayos clínicos varios años. La mayor parte de los ensayos en curso y finalizados que incluyen el uso de linfocitos T-CAR se realizan o se han realizado con linfocitos T-CAR dirigidos contra el marcador de superficie de linfocitos B CD19. En todos los ensayos con linfocitos T con CAR anti-CD19 se han observado reacciones adversas similares en los pacientes: síndrome de liberación de citocinas, toxicidades neurológicas y aplasia de linfocitos B. Un aspecto de enorme interés clínico es la persistencia y el mantenimiento de la funcionalidad de los linfocitos T-CAR en el organismo. Se ha comprobado que los linfocitos T-CAR que expresan constructos CAR de segunda generación persisten en el organismo desde un mínimo de 11 meses hasta varios años en el caso de los pacientes con remisión completa. En las publicaciones médicas no se describe ningún caso de transformación maligna de un linfocito T maduro genéticamente modificado con CAR. Asimismo, Carl June y sus colaboradores de la Universidad de Pensilvania analizaron la capacidad de malignización de los linfocitos T CD4+ maduros modificados con CAR y realizaron un seguimiento de más de 500 años-paciente tras la introducción de linfocitos T genomodificados con un vector  $\gamma$ -retroviral y no hallaron muestras de inmortalización de linfocitos T causada por el vector.

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

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

El MB-CART2019.1 se comporta como los linfocitos T convencionales sin selectividad tisular ni tropismo definido. El medicamento en investigación será capaz de circular por el organismo y los tejidos de manera similar a los linfocitos T no modificados. La presencia de la diana CD20 y/o CD19 en los linfocitos B provocará la acumulación de los linfocitos T transducidos con CAR anti-CD20-CD19 en las zonas en las que estén presentes las células diana (por ejemplo, en los órganos linfáticos secundarios en los que hay presencia de linfocitos B). Se ha comprobado que los linfocitos T-CAR que expresan constructos CAR de segunda generación persisten en el organismo desde un mínimo de 11 meses hasta varios años en el caso de los pacientes con remisión completa. Los linfocitos T tienen la ventaja de que se diseminan por todo el organismo para detectar y destruir dianas que expresan su antígeno análogo.

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

Los constructos recombinantes descritos anteriormente carecen de capacidad de replicación o, en caso de tenerla, carecen del transgén, y todos tendrían que empaquetarse en proteínas de envoltura del VIH natural. La falta de capacidad replicativa evita la competencia entre especies existentes como el VIH. El vector recombinante competente para la replicación no sería diferente del VIH.

**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

Los pacientes tratados no excretan el MB-CART2019.1 ni el vector lentiviral CAR anti-CD20-CD19 ni el LCR. Se les advierte que adopten medidas para prevenir la infección por el VIH y que no donen sangre, tejido ni órganos. En caso de hemorragia accidental, las células MB-CART2019.1 se inactivan mediante el secado. La extracción de sangre de personas tratadas no requiere medidas de seguridad aparte de las adoptadas para la manipulación segura de sangre humana.

Fuera del hospedador, el MB-CART2019.1 es sensible y se destruye rápidamente mediante la inactivación física (deshidratación y calor) y el uso de desinfectantes (disolventes de lípidos y detergentes suaves). La modificación genética no afecta a la capacidad de supervivencia en un entorno diferente fuera del organismo hospedador.

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.

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:
b) De otros organismos al OMG:

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.)

Se han llevado a cabo los ensayos clínicos anteriormente descritos y no se ha detectado ninguna repercusión ecológica.

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

Ninguna

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

No está previsto ningún procedimiento para controlar el MB-CART2019.1. El organismo parental del MB-CART2019.1 es un linfocito T; no es un microorganismo patógeno que afecte al ser humano ni un agente zoonótico en condiciones naturales. El MB-CART2019.1 solo se modifica para que reconozca selectivamente los linfocitos B positivos para CD20 y/o CD19. Puesto que las células MB-CART2019.1 siguen siendo igual de normales que los linfocitos T parentales, una posible exposición no entrañará ni la replicación ni la excreción a personas que no esté previsto que reciban el tratamiento. Se advertirá a los pacientes que no donen sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes.

No se espera que los pacientes tratados excreten el vector; por tanto, no es necesario realizar ningún seguimiento de los vectores lentivirales.

### 2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Véase sección H1

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

No procede

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No procede

### 5. Duración del seguimiento

Véase sección H1

### 6. Frecuencia del seguimiento

Véase sección H1

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las superficies de trabajo se descontaminarán con un desinfectante químico. Puede utilizarse cualquier desinfectante de uso hospitalario normal a base de etanol. No será necesario ningún otro tratamiento del lugar de administración tras la administración de MB-CART2019.1. En caso de derrame accidental, se aplicarán las mismas medidas de descontaminación. Puesto que los profesionales sanitarios que administran el MB-CART2019.1 están protegidos para evitar la exposición y no se utilizan objetos punzocortantes durante la aplicación del MB-

CART2019.1, no son necesarias otras medidas aparte de la descontaminación de la zona afectada y la eliminación como se indicó anteriormente.

**2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

Ninguno

**3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos**

Bolsas de infusión y catéteres para infusión

**3. (b) Tratamiento de residuos**

El MB-CART2019.1 dañado o no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento en investigación se eliminarán de forma segura del mismo modo que otros hemoderivados, de conformidad con las prácticas de eliminación de residuos del hospital para material potencialmente infeccioso.

**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**

La adopción de las medidas de manipulación segura indicadas anteriormente evitarán los derrames de MB-CART2019.1. No obstante, en caso de que se produzca alguno, se seguirán los procedimientos de descontaminación y eliminación para evitar la liberación de MB-CART2019.1 al medio ambiente.

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

Descontaminación con desinfectantes

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

No procede

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

No procede