

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación: España	
b) Número de la notificación: B/ES/21/10	
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 18/02/2021	
d) Título del proyecto:	Estudio fundamental de fase II, aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento para evaluar la eficacia y la seguridad de MB-CART2019.1 en comparación con el tratamiento de referencia en participantes con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante/resistente (LDLBG R-R) que no son aptos para recibir quimioterapia de dosis altas ni autotrasplantes de células progenitoras
e) Período propuesto para la liberación:	Desde abril de 2021 hasta junio de 2022

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Miltenyi Biomedicine 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"/>
- 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) humano	
b) Identidad del OMG (género y especie): Linfocitos T transducidos con un vector lentiviral deficiente para la replicación que alberga el receptor de antígeno quimérico selectivo de CD20 y CD19.	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: Si	

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: DE; AT; BE; ES; FR; GB; IT; NL; SE, 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: - Estado miembro de la notificación: DE - Número de la notificación: Vorlage-Nr. 3421/01-03	

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

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

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

No cabe esperar que el producto cause un impacto ambiental, ya que el ensayo clínico con MB-CART2019.1 está limitado a pacientes tratados en hospitales en condiciones de aplicación seguras. Los pacientes tratados no liberan MB-CART2019.1 al medio ambiente. De acuerdo con la evaluación del riesgo medioambiental, MB-CART2019.1 no compromete la salud humana 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"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase) humano	
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 <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 las preguntas siguientes no se aplican a seres 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:

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:

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis celular (EP 2.7.24) y presencia de provirus y transgén (RCPc en tiempo real)

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de análisis celular (EP 2.7.24) y presencia de provirus y transgén (RCPc en tiempo real)

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

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
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.		
Los pacientes serán analizados respecto a VIH, VHB y VHC antes de la leucocitaféresis y serían excluidos del estudio clínico si dieran positivo		

8. Información sobre reproducción: no aplicable a linfocitos T humanos

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 <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:		

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo		
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)	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia		
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 cultivo especiales.		

10. a) Vías de diseminación

La diseminación de las células sanguíneas en el medio ambiente no es posible debido a su rápida inactivación.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Si estas células sanguíneas se inyectaran a personas distintas del donante, serían eliminadas por el sistema inmunitario respectivo.
--

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

El modo de acción deseado para los linfocitos T CAR consiste en la respuesta fisiológica de los linfocitos T a su antígeno afín, es decir, la destrucción, mediada por la diana, de las células positivas para CD20 y/o CD19, así como la liberación de citocinas proinflamatorias por las células MB-CART2019.1. La destrucción y la liberación de citocinas son mediadas por la activación de la cascada de señalización del receptor de antígeno quimérico tras reconocer y unirse a las células que expresan CD20 y/o CD19.

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 derivado del VIH-1 deficiente para la replicación	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: VSV-G pseudotipado y, por lo tanto, capaz de transducir muchas células humanas y animales diferentes que no se dividen.	

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

Sí No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector

Vector lentiviral autoinactivante deficiente para la replicación que incluye un casete de expresión para la expresión de un receptor de antígeno quimérico dirigido contra CD20/CD19.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) transducción

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:

<p>a) Composición del fragmento de inserción: Para generar la estructura diana CAR (anti-)CD20-CD19 se usaron las secuencias de scFv derivadas de un anticuerpo monoclonal de ratón unidas mediante un conector intracatenario. Los dominios selectivos resultantes se conectaron entre sí mediante un conector intercatenario y la estructura completa se unió en marco a los dominios bisagra y transmembrana (TM) humanos, el dominio de coestimulación humano y la secuencia del dominio de señalización humano. Se incluyó una secuencia líder humana para facilitar la expresión del CAR mediada por la ruta de secreción en la superficie celular. Se optimizó el codón para la secuencia de ADN que codifica el CAR.</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: VIH (LTR del vector lentiviral, el principal sitio donante de empalme 5' (splice donor, SD), secuencia de empaquetamiento, elemento de respuesta rev, tracto de polipurinas central y SIN, promotor/amplificador del CMVh, transgén murino y humano, como se ha indicado anteriormente.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: Véase anteriormente</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/> - Otros especifíquense):
<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: VIH-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 <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: El VIH natural se clasifica como organismo del grupo 3. Sin embargo, el vector lentiviral deficiente para la replicación usado para la transducción de linfocitos T ya no es patógeno puesto que no se pueden producir 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 lo tanto, la secuencia de ADN del CAR (anti-)CD20-CD19 forma parte integral del ADN del huésped

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 CD20 y CD19. Los linfocitos T modificados genéticamente poseen las propiedades convencionales de los linfocitos T reactivos frente a antígenos, lo que significa que los linfocitos T CAR+, tras encontrarse con una diana CD20+ y/o CD19+, recibirán señales de activación que desencadenarán la respuesta normal de los linfocitos T. La señalización a través del CAR CD20 y/o CD19 provocará la expansión de los linfocitos T CAR+ y la liberación de citocinas proinflamatorias (como IFN γ e IL-2). Las células diana que expresan el antígeno CD20 y/o CD19 sufrirán muerte celular mediada principalmente por desgranulación citolítica y liberación de granzima/perforina e interacción Fas/Fas-L por los linfocitos T CAR+. El vector lentiviral deficiente para la replicación se integra como provirus en el genoma de los linfocitos T. En la célula huésped final no se pueden ensamblar partículas víricas nuevas puesto que se ha eliminado la mayoría de las secuencias del VIH.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Se efectuará un seguimiento de los pacientes para comprobar la persistencia de MB-CART2019.1 usando técnicas habituales de análisis celular por citometría de flujo

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La identidad de MB-CART2019.1 se determinará usando 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 II es un ensayo aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento con MB-CART2019.1.

Se llevará a cabo en aproximadamente 40 centros con pacientes adultos con LDLBG recidivante o resistente usando MB-CART2019.1 autólogo para evaluar:

- La eficacia y la seguridad de las células MB-CART2019.1 administradas después de un régimen de acondicionamiento consistente en la destrucción de linfocitos en pacientes resistentes o que han sufrido la primera recidiva tras la quimioinmunoterapia de primera línea para el LDLBG y que no son aptos para recibir quimioterapia de dosis altas ni autotrasplante de células progenitoras (ATCP).

No cabe esperar que el ensayo clínico con MB-CART2019.1 tenga efectos, ni negativos ni positivos, 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): Los ensayos clínicos se llevarán a cabo en centros hospitalarios en Alemania, Francia, Bélgica, Países Bajos, España, Italia, Suecia, Reino Unido, Austria y Lituania.
b) Área del lugar (m ²): El lugar de administración es una sala de hospital i) lugar real de la liberación (m ²): ii) área de liberación más amplia (m ²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No se verán afectados lugares del medio ambiente fuera de la sala del hospital. La manipulación segura de MB-CART2019.1, incluidas la protección personal de los profesionales sanitarios, las medidas de descontaminación y la eliminación segura de residuos, evitan la exposición al PEI de personas distintas a los pacientes y la liberación del PEI 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: administra por vía intravenosa (i.v.) en forma de dosis única en un volumen final adaptado al peso de los pacientes durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos. La dosis es de $2,5 \times 10^6$ células MB-CART2019.1 por kg de peso corporal.
b. Duración de la operación: La administración a través de una vía de infusión i.v. llevará aproximadamente 15 minutos, dependiendo del volumen final
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Se aplican procedimientos de manipulación segura, descontaminación y eliminación similares a los utilizados en aplicaciones de uso confinado

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

Los lugares de administración serán salas estrictamente controladas, como todos los

lugares en los que se trata a individuos inmunocomprometidos, con acceso restringido a los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de los pacientes

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 han utilizado durante varios años con éxito en ensayos clínicos. La mayoría de los ensayos clínicos en curso y cerrados con linfocitos T CAR se realizaron con linfocitos T CAR dirigidos al marcador de la superficie de linfocitos B CD19. En todos los ensayos con linfocitos T CAR dirigidos a CD19 se han notificado toxicidades similares en los pacientes: síndrome de liberación de citocinas, toxicidad neurológica y aplasia de linfocitos B. El mayor interés clínico reside en la persistencia y el mantenimiento de la funcionalidad de los linfocitos T CAR dentro del cuerpo. Se ha descubierto que los linfocitos T CAR que expresan estructuras CAR de segunda generación persisten en el cuerpo durante al menos 11 meses y hasta años en el caso de pacientes con respuesta completa. No hay casos descritos en la bibliografía que muestren la transformación maligna de un linfocito T CAR maduro modificado genéticamente. Además, Carl June y colaboradores, de la Universidad de Pensilvania, analizaron el potencial de malignidad de linfocitos T CD4 con CAR maduros modificados y efectuaron un seguimiento de más de 500 años-paciente tras la introducción de linfocitos T manipulados con vectores retrovirales gamma, y no encontraron evidencias de una inmortalización de linfocitos T inducida 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):	Humano
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)

MB-CART2019.1 se comporta como un linfocito T convencional sin selectividad por un tejido ni tropismo definido. El PEI tendrá la misma capacidad para circular por el cuerpo y los tejidos que los linfocitos T no modificados. La presencia de la diana CD20 y/o CD19 en los linfocitos B causará una acumulación de los linfocitos T transducidos con CAR contra CD20-CD19 en aquellas regiones en las que estén presentes las células diana (por ejemplo, en los órganos linfáticos secundarios en los que están presentes los linfocitos B). Se ha descubierto que los linfocitos T CAR que expresan estructuras CAR de segunda generación persisten en el cuerpo durante al menos 11 meses y hasta varios años en el caso de pacientes con respuesta completa. Los linfocitos T tienen la ventaja de que se propagan por todo el cuerpo en busca de las dianas que expresan su antígeno afín para destruirlas.

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

No se espera ninguna

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 eliminan MB-CART2019.1 ni el vector lentiviral con CAR (anti-)CD20-CD19 ni RCL. Se les recomienda aplicar medidas para el control de infecciones por VIH y no donar sangre, tejidos u órganos. En caso de sangrado accidental, las células MB-CART2019.1 se inactivan al secarse. La extracción de sangre de los individuos tratados no requiere medidas de seguridad adicionales a las que se aplican para la manipulación segura de sangre humana.

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

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: ninguna

b) De otros organismos al OMG: ninguna

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: no procede

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

Se han llevado a cabo ensayos clínicos como se ha descrito anteriormente sin que se

detectara 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 se prevén procedimientos para el control de MB-CART2019.1. El organismo parental de MB-CART2019.1 es un linfocito T, no un patógeno humano ni zoonótico en condiciones naturales; MB-CART2019.1 solo se modifica para que reconozca selectivamente los linfocitos B CD20+ y/o CD19+. Puesto que las células MB-CART2019.1 siguen siendo tan normales como los linfocitos T parentales, una posible exposición no provocará la replicación ni la transmisión a aquellos individuos no destinados a recibir el tratamiento. Se explicará a los pacientes que no deben donar sangre, órganos, tejidos o células para trasplantes.

No cabe esperar que los pacientes tratados liberen estos vectores víricos. Por lo tanto, no es necesario efectuar un seguimiento de los vectores lentivirales.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Consulte la 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 (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

Consulte la sección H1

6. Frecuencia del seguimiento

Consulte la sección H1

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las superficies de trabajo serán descontaminadas con un desinfectante químico. Se puede usar cualquier desinfectante habitual para hospitales basado en etanol. No será necesario realizar ningún otro tratamiento del lugar de administración después de 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 MB-CART2019.1 están protegidos para evitar la exposición y no se utilizan objetos cortantes en el contexto de la administración de MB-CART2019.1, no se requieren más medidas que la descontaminación del área afectada y la eliminación de residuos como se ha indicado anteriormente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Bolsas de infusión y vías de infusión

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier producto MB-CART2019.1 sin usar o dañado, así como los materiales que hayan estado en contacto con el PEI, se eliminarán de forma segura y del mismo modo que otros productos sanguíneos conforme a 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

El derrame de MB-CART2019.1 se evitará mediante las medidas para la manipulación segura indicadas anteriormente. Sin embargo, en caso de producirse un derrame, se aplicarán 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