

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/22/14
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	08/06/2022
d) Título del proyecto:	“Seguridad y eficacia del tratamiento con hCD1a-CAR T (OC-1), en pacientes con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico de células T en recaída/refractaria (R/R T-LLA/LL)”
e) Período propuesto para la liberación:	Septiembre 2022-Marzo 2025

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	OneChain Immunotherapeutics
-------------------------------------	-----------------------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T autólogos modificados genéticamente.
- insectos	<input type="checkbox"/>

<p style="margin: 0;">- peces <input type="checkbox"/></p> <p style="margin: 0;">- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p style="margin: 0;">Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>	
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>Linfocitos T autólogos transducidos con un vector lentiviral derivado del VIH-1 incapaz de replicarse, que expresan un receptor antigénico quimérico (CAR). El CAR reconoce el antígeno de superficie celular CD1a.</p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>El vector lentiviral se considera incompetente para replicación y el transgén de interés se integran de manera estable en el genoma de los linfocitos T diana, sin capacidad de supervivencia fuera del cuerpo humano.</p>	

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

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

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

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

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

<p>El OMG no es nocivo para el medio ambiente, ni es capaz de sobrevivir sin las condiciones de cultivo adecuadas (37°C, 5% CO₂, medio de cultivo enriquecido con suero humano; o el cuerpo humano del paciente). A pesar de ser un OMG, la modificación no aporta a la célula una capacidad de supervivencia mayor fuera de</p>

las condiciones de cultivo. Es completamente imposible que una célula (o el OMG) sobreviva después de haber aplicado las medidas de confinamiento, puesto que no sobreviven ni a los reactivos desinfectantes que se utilizan en las instalaciones, ni al medio ambiente fuera de las condiciones indicadas anteriormente en el apartado. 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.

No pueden existir interacciones del OMG con otros organismos ajenos ya que los pacientes receptores del OMG deben estar libres de VIH. Solo en el caso de que exista infección por VIH en el paciente podrían existir recombinaciones entre secuencias residuales del vector lentiviral con secuencias del virus salvaje, debido a esto se descarta realizar la terapia en pacientes VIH positivos.

Las medidas de confinamiento para evitar su dispersión al medio consisten en la señalización de la zona de trabajo, la correcta indumentaria del operario (pijama desechable, guantes, gorro, polainas) y el aislamiento de la zona de trabajo en caso de fuga del producto (a pesar de tratarse de un sistema cerrado), así como su correcta desinfección. Dichas medidas, se encuentran detalladas en las memorias técnicas del centro de producción (Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital Clínic de Barcelona).

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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
-----------------------------	-----------------------------

4. Hábitat natural del organismo

No aplica.

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:	

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

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"/>	

<p>otros <input type="checkbox"/></p>
<p>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.</p> <p>Los linfocitos T que serán modificados genéticamente serán obtenidos de pacientes y se infundirán de nuevo de forma autóloga a estos mismos pacientes. Se analizarán para detectar agentes virales accidentales, tanto los pacientes como los linfocitos T, al menos para identificar HIV (Human Immunodeficiency Virus), HCV (Hepatitis C Virus) y HBV (Hepatitis B Virus), y en el caso de que diesen positivo, se les excluirá del estudio clínico.</p>

8. Información sobre reproducción

<p>a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:</p> <p>No aplica</p>
<p>b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:</p> <p>No aplica</p>
<p>c) Modo de reproducción</p> <p>No aplica <input type="checkbox"/> Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/></p>
<p>d) Factores que afectan a la reproducción:</p> <p>No aplica</p>

9. Capacidad de supervivencia

No aplica

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p> <p>i) endosporas <input type="checkbox"/></p> <p>ii) quistes <input type="checkbox"/></p> <p>iii) esclerocios <input type="checkbox"/></p> <p>iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>vi) huevos <input type="checkbox"/></p> <p>vii) pupas <input type="checkbox"/></p> <p>viii) larvas <input type="checkbox"/></p> <p>ix) otras (especifíquense)</p>

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

No aplica

10. a) Vías de diseminación

No aplica

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No aplica

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 existen modificaciones genéticas previas en el organismo receptor que se hayan notificado.

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 OMG son linfocitos T modificados con un receptor quimera frente al antígeno CD1a para que reconozcan específicamente células tumorales de pacientes que expresan el antígeno de interés. Se espera que el OMG tras reconocer específicamente a su diana prolifere para crear clones de ataque frente al tumor eliminando así el tumor del paciente. Esta estrategia aumentará la supervivencia del paciente con una calidad de vida superior a la obtenida con los tratamientos actuales.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí <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

<p>a) Tipo de vector</p> <p>plásmido <input type="checkbox"/></p> <p>bacteriófago <input type="checkbox"/></p> <p>virus <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>cósmido <input type="checkbox"/></p> <p>Elemento de transposición <input type="checkbox"/></p> <p>Otros (especifíquense):</p>
<p>b) Identidad del vector:</p> <p>Para la modificación genética se utiliza un vector lentiviral incompetente para replicación, autoinactivador, basado en el lentivirus VIH-1 y generado mediante el sistema de producción de vectores de tercera generación. Estos vectores están pseudotipados con una envuelta distinta a la del virus original, la envuelta VSV-G (virus de la estomatitis vesicular G).</p>
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>Debido a que el vector lentiviral está pseudotipado con la envuelta VSV-G, es capaz de transducir numerosos tipos celulares de distintas especies.</p>
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Las células CAR-T se identifican mediante citometría de flujo para la expresión de proteínas CAR y mediante qPCR para detectar el transgén CAR</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p> <p>No hay integración de ningún gen de resistencia antibióticos</p>

e) Fragmentos constituyentes del vector

El vector lentiviral es un vector derivado del VIH que contiene: repeticiones terminales largas (LTR) autoinactivas, el promotor del factor de elongación 1alfa humano (EF-1 α promotor) como promotor que dirige la expresión del transgén de interés, el transgén de interés a introducir en las células diana y el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de Woodchuck con la secuencia eliminada de la proteína X viral (WPRE).

f) 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:

- 5'LTR truncado: Long Terminal Repeat.
- HIV-1 ψ : señal de empaquetamiento.
- RRE: *Rev Response Element* o elemento respondedor de Rev.
- cPPT-CTS: *Central Polypurine Tract*, tracto central de la polipurina, regula expresión del transgén.
- EF1 α : promotor interno que dirige la expresión del gen de interés.
- Transgén: cDNA que codifica para un receptor quimérico dirigido contra el antígeno CD1a. Consta de un fragmento variable de anticuerpo monocatenario (scFv), un dominio transmembrana y bisagra de CD8 α humano y dominios de señalización intracelular 4-1BB (CD137) y CD3 ζ (receptor ζ de linfocitos T) humanos.
- Wpre*: *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.
- 3'LTR (dR3RU5): Long Terminal Repeat

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

LTR: lentivirus

HIV-1 ψ : lentivirus.

RRE: lentivirus.

cPPT: lentivirus.

EF1 α : humano.

hCAR-CD1a: murino (humanizado)

Wpre, mutado: virus de la hepatitis de la marmota.

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

- 3' LTR (dR3RU5): 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 retrotranscripción 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 retrotranscripción.

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 infecciosas. Esta secuencia en ningún momento formará parte del virus por lo que tras su integración será incapaz de formar nuevas partículas infecciosas: es un vector auto-inactivante o SIN (del inglés, self-inactivating vector).

- HIV-1 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.
- RRE: Rev Response Element o elemento de respuesta a la proteína Rev.
- cPPT: Central Polypurine Tract, tracto central de la polipurina, regula expresión del transgén.
- EF1 α : promotor interno que dirige la expresión del gen de interés. Es derivado del gen humano EEF1A1 que codifica para la subunidad alfa del factor de elongación 1 eucariota. Este promotor tiene una alta actividad y consigue una expresión duradera del transgén in vivo.
- Transgén: gen que se transcribirá para expresar un receptor quimera compuesto de un anti-CD1a humanizado, que reconocerá específicamente la expresión de CD1a en células tumorales, un dominio co-estimulador (4-1BB) que hará que los linfocitos proliferen tras reconocer a su antígeno CD1a, y un dominio de señalización CD3 ζ .
- Wpre* (mutado): 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.
- 5' LTR: La LTR silvestre del virus VIH-1 fue mutada eliminando 18 bases de la región promotor/enhancer U3 (Δ 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 infecciosas: 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):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Hominidae/Retroviridae
iv) Especie: Homo/Lentivirus
v) Subespecie:
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?	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.	

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

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

Especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La estabilidad genética es muy alta una vez integrado el vector en el genoma del linfocito T.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?

animales

plantas

otros

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

La transducción de los linfocitos T se realizará con un vector lentiviral sin capacidad de autoreplicación. La producción del vector lentiviral se realizará mediante un sistema de producción de tercera generación, en donde los genes virales han sido eliminados del vector de transferencia y su región 3'UTR se ha modificado para convertirlo en un vector autoinactivante (LTRs virales inactivas).

Los transgenes insertados en el vector lentivírico no codifican factores de patogenicidad, secuencias codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistencia a los antibióticos o inserciones peligrosas de otro tipo.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La detección de la modificación genética se realiza mediante técnicas de biología molecular: PCR cuantitativa (qPCR) y PCR con transcripción reversa cuantitativa (qRT-PCR) y Western Blot. Además, para detectar los linfocitos T transducidos se utiliza la citometría de flujo con anticuerpos monoclonales unidos a un fluorocromo frente a CD3, CD4 y CD8 y al receptor quimérico antigénico.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se utilizan las mismas técnicas que las de detección: qPCR, qRT-PCR, Western Blot y citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

Medicamento en Investigación para un ensayo clínico de fase I como medicamento de terapia génica. No se espera que el contacto del Medicamento en Investigación con el medio ambiente tenga ningún efecto, ni negativo ni positivo.

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 Hospital Clínic de Barcelona y en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.
b) Área del lugar (m ²): No procede 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 aplica
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplica

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La cantidad total estimada de OMG que se liberará durante el estudio clínico es de $2,3 \times 10^9$ células.
b. Duración de la operación: No es posible indicar el momento exacto de la administración del producto en investigación, ya que depende de la identificación de los pacientes elegibles durante el cribado y de su estado clínico. Se pretende incluir los pacientes en el plazo de 18 meses. A continuación, el seguimiento y obtención de muestras se realizará durante 12 meses. Hasta ese momento se evaluará, entre otros parámetros, la persistencia del OMG.
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 ya que la modificación de los linfocitos T se realizará ex vivo y estos no podrán sobrevivir a no ser que sean infundidos de nuevo en el paciente. No hay posibilidad de propagación por lo que no se contemplan

métodos especiales para evitar la propagación.

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

No aplica.

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

No existen datos de liberaciones anteriores del mismo OMG.

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)

Este tratamiento utiliza los propios linfocitos T del paciente con cáncer modificados genéticamente para mejorar la actividad antitumoral, expandidos in vitro y vueltos a infundir en el paciente. El objetivo final del proceso es la estimulación y expansión de una inmunidad de células T potente y específica para el antígeno. Los linfocitos T transducidos se distribuirán por el sistema sanguíneo donde irán reconociendo las células que expresen el antígeno de interés. Tras este encuentro, habrá una respuesta proliferativa que dará clones de linfocitos T específicos que eliminan a esta población tumoral. No se prevé la interacción del vector directamente con las células del paciente.

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

No es previsible que existan interacciones con otros organismos ajenos ya que los pacientes receptores del OMG deben estar libres de VIH por lo que se elimina la posibilidad de recombinación entre nuestro vector lentiviral y VIH naturales.

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

Al tratarse de un ensayo clínico realizado en el ámbito hospitalario, no existe la posibilidad de que el OMG se extienda a otros ecosistemas. El ensayo clínico se llevará a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona (C/ Villarroel 170, 08036, Barcelona, España) y en el Hospital Sant Joan de Déu (Paseo Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, 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

No aplica

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:

Solo en el caso de que exista infección del VIH en el paciente podrían existir recombinaciones entre secuencias residuales del vector lentiviral con secuencias del virus salvaje. Debido a esto, pacientes VIH positivos serán excluidos del estudio clínico.

b) De otros organismos al OMG:

No existe posibilidad

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

La única consecuencia y que sería muy poco probable es que se pudiesen incorporar secuencias del vector lentiviral en el virus salvaje, pero no tendrían consecuencias biológicas relevantes.

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 aplica

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se hará un seguimiento de los pacientes una vez infundidos con los linfocitos T modificados genéticamente durante 12 meses para evaluar la seguridad del tratamiento. Para ello, se obtendrán muestras, tanto de sangre periférica como de médula ósea, de los pacientes a partir de la primera infusión, para evaluar parámetros hematológicos y cuantificar la presencia de linfocitos T modificados (OMGs) mediante citometría de flujo y mediante PCR, que al tratarse de una técnica altamente sensible y fiable permite la amplificación y detección de las secuencias de interés. Adicionalmente, se realizará un seguimiento a largo plazo de los sujetos, que se someterán a análisis clínicos rutinarios durante 15 años más para confirmar la ausencia de efectos secundarios a largo plazo (se realizará a través de Estudio Clínico de Bajo nivel de intervención u otro diseño acordado con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

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

No aplica.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplica.

5. Duración del seguimiento

El seguimiento de los pacientes será de 12 meses desde la administración del producto. Tras la finalización de la participación de los pacientes en el estudio se realizará un seguimiento adicional durante los 15 años posteriores al tratamiento para controlar las reacciones adversas clínicamente significativas que pudieran ocurrir a largo plazo según establecen las normas de buena práctica clínica específicas para medicamentos de terapia avanzada.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la administración del OMG se tomarán muestras de sangre y de médula ósea de los pacientes:

- Sangre: día +1, +3, +7, +10, +14, +21, +28, +56, +100, mes 6, mes 9 y mes 12.
- Médula ósea: día +28, +100, mes 6, mes 9 y mes 12.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El promotor facilitará instrucciones de manejo, precauciones y medidas de seguridad con el fin de formar a los centros participantes en materia de tratamiento posliberación y tratamiento de residuos en relación con el OMG específico del presente ensayo clínico.

Los pacientes serán tratados en habitaciones del servicio de Hematología de los distintos centros hospitalarios, donde permanecerán al menos 48 horas tras la finalización de la infusión de los linfocitos T transducidos (OMG). La liberación del producto final (OMG) se realizará mediante infusión al paciente en un centro hospitalario por lo que la preparación del lugar se adaptará a las normas establecidas en dicho centro para este tipo de intervenciones. El lugar donde se prepare el producto para la infusión se descontaminará, antes y después de la manipulación, con una solución basada en un desinfectante convencional. Todo el personal será informado de que el OMG se considera un producto de riesgo tipo 2 y se aplicarán medidas de bioseguridad tipo II en el transporte interno y manipulación (manipulación del producto, equipos y materiales utilizados, correcta eliminación de residuos, etc.). Cualquier residuo generado durante la actividad de manipulación del OMG o que haya podido estar en contacto con el producto debe ser depositado en contenedores especiales de bioseguridad que será incinerado posteriormente. El personal debe utilizar ropa protectora, de acuerdo a 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 lejía.
- Las agujas y jeringas utilizadas deben ser desechadas en contenedores de bioseguridad.
- Después de quitarse los guantes, el personal debe lavarse las manos.

Administración del OMG al paciente:

- Los pacientes serán infundidos de acuerdo a los protocolos habituales de los distintos centros hospitalarios participantes en el ensayo clínico.

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. Si bien se les entrega una hoja informativa sobre cómo actuar tras la administración del OMG.

Manejo del paciente que presenta problemas después del tratamiento:

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

Procedimientos a seguir por el personal y los visitantes:

- El personal que se pinche con agujas que hayan tenido contacto con el OMG 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 siente mal debe informar al departamento de seguridad laboral así como a los responsables del estudio.

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 linfocitos T transducidos no pueden diseminarse fuera del organismo del paciente. Por lo que las medidas son las habituales para pacientes a los que se les ha infundido progenitores hematopoyéticos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos son tipo II, concretamente:

- Residuos generados durante la preparación y manipulación del producto final (linfocitos T transducidos con el vector lentiviral).
- Los residuos derivados de la administración al paciente del OMG.
- 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 van a una empresa externa especializada que se lleva los contenedores de residuos biológicos sellados y que posteriormente se inactivarán mediante autoclavado y 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, así como conforme a la normativa local de cada una de las comunidades autónomas en las que se realiza el ensayo (Cataluña, Madrid, Navarra, Castilla y León, Andalucía, Murcia y Valencia).

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 una empresa externa, registrada y autorizada a tal fin, de acuerdo a lo establecido en el citado Real Decreto.

En general, una empresa externa recoge los residuos sólidos (como batas, mascarillas, etc) previamente sellados en contenedores negros, y se desactivan 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 empresas externas contratadas por cada uno de los centros hospitalarios del estudio, 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 (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB).

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

Como medida de precaución, las medidas de contención del nivel 2 (clase II) se llevarán a cabo en el lugar de liberación. Los pacientes tratados se mantendrán en el hospital durante al menos 48h después de la administración de la última alícuota de OMG. Tal y como establece el promotor, en el caso de liberación accidental, se llevarán a cabo las siguientes medidas: 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 recogerán otros desechos con un adecuado uso del recogedor, se recogerá el material derramado y se pondrán 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, se enjuagará la zona con agua limpia usando toallas desechables adicionales. Al término de la limpieza, se colocarán todos los materiales contaminados de manera adecuada,

debidamente etiquetados, y se desecharán como residuos tipo II en contenedores específicos. Finalmente, quitarse los guantes y 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.
- 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 durante 12 meses después de la administración del OMG; tras la finalización de su participación se realizará un seguimiento adicional durante los 15 años posteriores al tratamiento para controlar las reacciones adversas clínicamente significativas que pudieran ocurrir a largo plazo según establecen las normas de buena práctica clínica específicas para medicamentos de terapia avanzada. Para ello se ha establecido un procedimiento específico. Debido a las razones anteriormente expuestas, y en referencia a la evaluación de riesgos, no se considerará necesaria la redacción de planes específicos para proteger el medio ambiente. Se procederá de acuerdo con los procedimientos del centro en estos casos.