

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/24/31
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 18/10/2024
d) Título del proyecto: “Ensayo clínico de fase I/IIa con escalado de dosis para evaluar la seguridad y eficacia de la infusión de CART84 en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia T linfoblástica aguda (LLA-T) en recaída y/o refractaria (R/R)”
e) Período propuesto para la liberación: Enero 2025 hasta enero 2031

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: GYALA THERAPEUTICS
--

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"/>	
- 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):

Homo sapiens y *Mus musculus*

Linfocitos T humanos CD45+ CD3+, incluyendo tanto Linfocitos T *helper* (CD4+) como Linfocitos T citotóxicos (CD8+) transducidos con un vector lentiviral para la expresión de receptor antigénico quimérico (murino/humano) (CAR) frente a CD84 (CART84)

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

Las secuencias que codifican el CAR dirigido contra CD84 se introducen en las células T por transducción *ex vivo* con un vector lentiviral (deficiente para la replicación). Dado que el vector vírico se integra en el genoma del huésped, tras la infusión, las secuencias del CAR estarán presentes como una parte integral y estable del ADN del huésped en células transducidas.

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

No se espera ningún impacto medioambiental por la administración de CART84 a sujetos en este ensayo clínico. El medicamento CART84 se fabricará en el propio centro o se suministrará desde el otro centro de producción de CART84. Se administrará a los pacientes como perfusión por vía intravenosa. La liberación de las células CART84 se limita a su administración al paciente en el entorno hospitalario y no alcanzará al medio ambiente en gran medida. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables en ambientes fuera del paciente. Es altamente improbable la persistencia y replicación virales en el ambiente debido a que es un virus deficiente para la replicación.

Para minimizar los riesgos de un posible derrame accidental, el medicamento se transportará en un triple contenedor.

En el caso improbable de que se expongan las células al medio ambiente, es decir, que se liberen del envase de forma accidental, perderían rápidamente viabilidad y, por tanto, se perderían las secuencias vectoriales. El OMG no es capaz de sobrevivir, establecerse, diseminarse ni de desplazar a otros organismos, y no es patogénico en animales ni plantas.

De acuerdo con la evaluación del riesgo ambiental, el producto CART84 no alcanzará, en general, el medio ambiente.

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 checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

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

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 siguientes preguntas no aplican para 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 de células sanguíneas (p.ej., citometría de flujo; PCR)

5. b) Técnicas de identificación

Ver apartado 5.a.

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"/> Los linfocitos T humanos no se clasifican bajo las reglas existentes de la Comunidad.
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.		
Las células de las que se deriva el OMG (células T autólogas) son específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan. Las células no son patogénicas y no persisten o se replican ni en el medio ambiente ni en otros organismos.		
Como control de calidad previo, antes de la realización de la aféresis, durante el proceso de selección del paciente en el ensayo clínico, se realizan análisis serológicos para HIV-1 and HIV-2, quedando excluidos aquellos individuos que presenten alguna serología positiva según RD 1301/2006.		
Así mismo, se realizarán los controles microbiológicos necesarios en las aféresis de los pacientes para poder procesar las células obtenidas.		

8. Información sobre reproducción

Esta sección no aplica a linfocitos T humanos autólogos transducidos con un vector lentiviral para la expresión de un CAR.

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)

Ninguna

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 objetivo de las CART84 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda de células T resistente o refractario al tratamiento. El producto es una suspensión de células T autólogas procedentes de sangre periférica, obtenidas mediante una leucoaféresis del propio paciente y definidas como células que expresan el receptor CAR en su membrana.

En el caso que nos ocupa, este receptor CAR está diseñado para reconocer específicamente la proteína de superficie CD84 presente en las células tumorales, denominándole receptor CAR84. Estos receptores tienen la capacidad de reconocer proteínas de membrana intactas, sin necesidad de que haya procesamiento antigénico por parte de células presentadoras de antígenos, de manera que son capaces de identificar la diana directamente en la membrana de la célula tumoral. Dicho CAR84 está constituido por un fragmento de cadena simple de un anticuerpo monoclonal anti-CD84 (scFv), una región transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de transmisión de señales que en su conjunto, permiten reconocer y destruir a la célula tumoral .

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

No

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: Lentivirus deficiente para la replicación, de segunda generación. Codifica un CAR específico para el antígeno CD84.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Vector pseudotipado con la envuelta VSV-G y por tanto capaz de transducir numerosos tipos celulares humanos y de distintas especies animales, sin necesidad de que se dividan.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense): El fenotipo (identidad) se evaluará por citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos que reconocen el CAR expresado en la membrana, que corresponde a la expresión del transgen (receptor de antígeno quimérico dirigido contra el antígeno CD84 (CAR84)). Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No Aplica	
e) Fragmentos constituyentes del vector Vector lentiviral deficiente para la replicación, y un segmento para la expresión del receptor de antígeno quimérico anti-CD84 (CAR84). Dicho CAR84 está constituido por un fragmento de cadena simple de un anticuerpo monoclonal anti-CD84 (scFv), una región transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de transmisión de señales	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	

i) Transformación	<input type="checkbox"/>
ii) Electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) Macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) Microinyección	<input type="checkbox"/>
v) Infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense): transducción <i>ex vivo</i>	

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El fragmento de inserción consta de un fragmento de cadena simple de un anticuerpo monoclonal anti-CD84 (scFv), una región transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de transmisión de señales que en su conjunto, permiten reconocer y destruir a la célula tumoral</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>Genoma HIV, CMV, HBV de ratón, y humano (6.a).</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>Indicado en el apartado anterior (6.a).</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>

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" 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): <i>Homo sapiens</i> y <i>Rodentia</i>
ii) Familia (plantas): <i>Hominidae</i> y <i>Muridae</i>
iii) Género: <i>Homo</i> y <i>Mus</i>
iv) Especie: <i>H.sapiens</i> y <i>Mus musculus</i>
v) Subespecie: -
vi) Cepa: -
vii) Cultivar/línea de reproducción: -
viii) Patovar: -
ix) Nombre vulgar: Hombre y Ratón

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

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

En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

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

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
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:		

monitorizado en las muestras del propio paciente utilizando técnicas de qPCR o citometría de flujo que reconozcan secuencias/proteínas específicas del transgén incorporado de manera estable en el genoma.

Dadas las características del producto, así como por las modalidades de administración que se prevén en este estudio, no es probable que el OMG pueda ser liberado al ecosistema así como su diseminación desde el lugar de liberación. De este modo no se ha planificado ninguna actividad de seguimiento, control o plan de emergencia.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Ver apartado 4a.

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de las CART84 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda de células T resistente o refractario al tratamiento. El producto es una suspensión de células T autólogas procedentes de sangre periférica, obtenidas mediante una leucoaféresis del propio paciente y definidas como células que expresan el receptor CAR en su membrana.

En el caso que nos ocupa, este receptor CAR está diseñado para reconocer específicamente la proteína de superficie CD84 presente en las células tumorales, denominándole receptor CAR84. Estos receptores tienen la capacidad de reconocer proteínas de membrana intactas, sin necesidad de que haya procesamiento antigénico por parte de células presentadoras de antígenos, de manera que son capaces de identificar la diana directamente en la membrana de la célula tumoral.

Dicho CAR84 está constituido por un fragmento de cadena simple de un anticuerpo monoclonal anti-CD84 (scFv), una región transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de transmisión de señales que en su conjunto, permiten reconocer y destruir a la célula tumoral

No se prevé que haya algún efecto sobre el medioambiente, 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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>La administración del producto se realizará en dos hospitales:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hospital Clínic de Barcelona (Carrer de Villarroel, 170, C.P: 08036 Barcelona)• Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia (Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. C.P: 46026 Valencia)•
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>No aplica. Se liberará de manera intravenosa dentro del propio paciente.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No se afectará a otras zonas ambientales fuera de la sala de administración del producto en el hospital. El acceso a dichas salas es limitado al personal trabajador del centro, a los pacientes y acompañantes.</p> <p>El transporte a dichas salas se realizará con un triple contenedor para evitar derrames accidentales.</p> <p>El personal sanitario encargado de la administración utilizará equipamiento de protección personal para prevenir la exposición al medicamento. Los residuos generados se eliminarán como residuos biológicos de tipo III.</p> <p>Todas estas medidas impedirán la liberación del OMG al medioambiente.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplica ya que el producto no entra en contacto con el medioambiente</p>

1. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>La fase I del ensayo clínico es una fase de escalado de dosis en las que se contempla</p>
--

testar distintos niveles de dosis entre 0,5 millones de células/Kg hasta 3 millones de células/Kg. Dosis intermedias o niveles superiores de dosis pueden llegar a testarse si no se observan toxicidades relevantes en las dosis mencionadas y estas dosis no alcanzan eficacia. En la fase II del estudio se estudiará la dosis seleccionada en el fase I.

b. Duración de la operación:

La administración durará entre 30 minutos y 1 hora y media.

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

El personal sanitario trabajará según las normas de buenas prácticas clínicas con los procedimientos internos de cada hospital. El OMG será tratado como residuo del Grupo III.

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

Las salas del hospital para la administración del OMG cumplirán con las condiciones de higiene necesarias requeridas para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos.

3. 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 ha habido liberaciones anteriores del 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):	
iii) Género:	<i>Homo</i>
iv) Especie:	<i>Sapiens</i>
v) Subespecies:	<i>Sapiens</i>
vi) Cepa:	-
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	-
viii) Patovar:	-
ix) Nombre vulgar:	Hombre

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

<p>La terapia CART84 está diseñada para el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda de células T (LLA-T). Los blastos presentes en ambas patologías sobre expresan la proteína de superficie CD84, las CART84 reconocen por tanto a los blastos y ejercen una actividad citotóxica, eliminando por tanto los blastos presentes en ambas patologías y ofreciendo un beneficio clínico en pacientes sin ninguna otra opción de tratamiento</p>
--

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

No se esperan otras interacciones

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

Ninguno, la terapia CART84 se administrará de manera intravenosa al paciente y
--

este OMG queda confinado al propio paciente. Las CART84 tienen una viabilidad reducida fuera del propio paciente ya que se inactivan en condiciones ambientales y por tanto el contacto de exposición simple a la sangre de un paciente tratado no provocará la transmisión del OMG

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

i) Orden y taxón superior (animales): NO APLICA
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: Ninguna

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 APLICA

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

Ninguna interacción

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La monitorización del OMG se limitará al seguimiento de la viabilidad, expansión y/o eliminación de las células CART en los pacientes infundidos con CART84. Este seguimiento consistirá en la detección de estas células en médula ósea y sangre periférica mediante técnicas de PCR y citometría de flujo.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No es probable que el OMG pueda ser liberado al ecosistema, dado que las células T no pueden sobrevivir fuera de su ecosistema (sangre humana) por lo que no se ha planificado ninguna actividad de seguimiento, control o plan de emergencia fuera de la monitorización en el cuerpo humano de los pacientes infundidos con CART84.

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

El vector lentiviral se espera que se integre de manera estable en el genoma de la célula CART y que no ocurran transferencias de material genético adicionales.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

El seguimiento se realizará en los pacientes infundidos con CART84. La superficie promedio humana es de 1,7m2 y se espera incluir entre 30-39 pacientes.

5. Duración del seguimiento

Los pacientes infundidos con CART84 se monitorizarán durante el periodo establecido por las autoridades regulatorias (actualmente 15 años). El periodo de seguimiento del ensayo para el que se solicita esta autorización es de 2 años. A los pacientes que completen el estudio se les solicitará consentimiento para ser incluidos en un estudio de seguridad a largo plazo de la terapia CART84 para completar el periodo de seguimiento de 15 años. Este seguimiento será interrumpido en caso de muerte del paciente, retirada de consentimiento o al tener dos evaluaciones consecutivas en las que se demuestre la eliminación completa del OMG en la sangre/médula del paciente.

6. Frecuencia del seguimiento

El seguimiento de CART por PCR/citometría de flujo se realizará de acuerdo al calendario de procedimientos del protocolo, aprobado por la(s) agencia(s) regulatoria(s) y el comité de ética

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El lugar de liberación se limpiará con sustancias desinfectantes con especial

capacidad viricida, inmediatamente después de la liberación.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los residuos del material restante del procesamiento con OMG y el OMG, así como los materiales en contacto con los anteriores, se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se prevé generar los siguientes residuos: bolsas de infusión de células CART84, equipo de infusión endovenoso, agujas, guantes, batas, mascarilla, tiritas/esparadrapo (30-39 pacientes en total).

3. (b) Tratamiento de residuos

Los residuos del material restante del procesamiento con OMG, así como los materiales en contacto con los anteriores, se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

El riesgo de dispersión imprevista se minimizará durante el transporte utilizando un triple contenedor. A su vez, todo el personal recibirá instrucciones sobre los procedimientos a actuar en caso de liberación accidental.

En caso de que aún así ocurriera, no se espera que el OMG pueda sobrevivir debido a su viabilidad limitada fuera del cuerpo humano. En caso de derrame accidental, el producto se recogerá con material absorbente y se procederá a su posterior limpieza con desinfectantes con especial capacidad viricida. Se informará al Investigador Principal y al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales.

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

Ver apartado J1

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

Ver apartado J1

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

Se utilizarán los equipos de protección personal necesarios (guantes, bata, mascarilla) para garantizar la protección del personal sanitario y evitar la

contaminación del producto.

Debido a que la viabilidad celular de CART84 es limitada fuera de la sangre del paciente no se espera que puedan ocurrir efectos no deseables.