

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/18/16
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 06/07/2018
d) Título del proyecto: Ensayo fase II abierto, de un único brazo, multicéntrico, para determinar la eficacia y seguridad de tisagenlecleucel (CTL019) en pacientes adultos diagnosticados de linfoma folicular en recaída/refractario
e) Período propuesto para la liberación: Desde 15/08/2018 hasta 30/04/2022

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, Switzerland
--

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide	
	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)	Células T autólogas transducidas con un vector deficiente para la replicación, derivado del virus HIV-1, para que expresen a nivel de membrana el receptor de antígeno quimérico (murino/humano) (CAR).	
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: Todos los estados miembros	

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: <input type="checkbox"/>	
- Estado miembro de la notificación: AT, BE, DE, ES, FR, IT, NO	
Número de la notificación: B/DE/15/PEI/2484	
B/NL/15/012	
B/ES/15/08	
B/ES/17/04	
-	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: EEUU, Australia, Canadá, Japón, Suiza	
- Número de la notificación: no aplica	

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

No se espera impacto ambiental de la liberación del OMG, ya que la liberación de las células T autólogas CTL019 está limitada a la administración del paciente dentro del ámbito hospitalario. De acuerdo con la evaluación del riesgo ambiental, el producto CTL019 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 type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase)
Otros, (especifíquense):	

2 Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Homo Sapiens
ii) Género:
iii) Especie:
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Ser humano

3 Distribución geográfica del organismo

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:</p> <p>i) Sí <input checked="" type="checkbox"/> Las siguientes preguntas no aplican a humanos.</p> <p>En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:</p> <p>Atlántico <input type="checkbox"/></p> <p>Mediterráneo <input type="checkbox"/></p> <p>Boreal <input type="checkbox"/></p> <p>Alpino <input type="checkbox"/></p> <p>Continental <input type="checkbox"/></p> <p>Macaronésico <input type="checkbox"/></p> <p>ii) No <input type="checkbox"/></p> <p>iii) No se sabe <input type="checkbox"/></p>		
<p>c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>		
<p>d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>		

4. Hábitat natural del organismo

<p>a) Si es un microorganismo:</p> <p>Agua <input type="checkbox"/></p> <p>Suelo, en libertad <input type="checkbox"/></p> <p>Suelo, en simbiosis radiculares de plantas <input type="checkbox"/></p> <p>En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas <input type="checkbox"/></p> <p>En simbiosis con animales <input type="checkbox"/></p> <p>Otros , (especifíquense):</p>	
<p>b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:</p> <p>Ser humano</p>	

5.a) Técnicas de detección

Técnicas de detección habituales en los análisis de células sanguíneas.

5.b) Técnicas de identificación

Técnicas de detección habituales en los 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	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <input type="checkbox"/>	

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

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso <input type="checkbox"/> 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. La muestra de sangre autóloga, extraída mediante el proceso de leucaféresis, se analizará para la presencia de agentes virales adventicios siguiendo las guías locales específicas. A los pacientes se les realizarán pruebas para la detección de HIV, HBV y HCV previamente a la leucaféresis		

8 Información sobre reproducción: No aplica para células T Humanas

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: no aplicable para las células T humanas
(i) endosporas <input type="checkbox"/>
(ii) quistes <input type="checkbox"/>
(iii) esclerocios <input type="checkbox"/>
(iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/>
(v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/>
(vi) huevos <input type="checkbox"/>
(vii) pupas <input type="checkbox"/>
(viii) larvas <input type="checkbox"/>
(ix) otras (especifíquense) <input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia La supervivencia de las células sanguíneas humanas requiere unas condiciones complejas de medio y unas condiciones de temperatura y CO2 determinadas. Las condiciones ambientales fuera del huésped son sustancialmente diferentes y no son apropiadas para la supervivencia de estas células (temperatura, pH, UV, y cambios en las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10.a) Vías de diseminación

La transmisión de células sanguíneas entre individuos únicamente se puede producir vía parenteral. La diseminación en el medioambiente no es posible dada la rápida inactivación de dichas células.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

El sistema inmunológico de los individuos que no sean el propio paciente eliminarían las células sanguíneas.

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)

B/ES/15/08
B/ES/17/04

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Tisagenlecleuce es una inmunoterapia adoptiva, en investigación contra el cáncer, en la que células T autólogas del paciente se modifican genéticamente para expresar a nivel transmembrana el receptor de antígenos quimérico (CAR) para dirigirse al ligando CD19, localizado en la superficie celular de las células B neoplásicas.

- 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
En caso negativo, pase a la pregunta 5	<input type="checkbox"/>

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

a) Tipo de vector	
plásmido	
bacteriófago	
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input checked="" type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector: Vector viral derivado del virus HIV-1, deficiente para la replicación, de tercera generación.	
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)	
Selección de las células transducidas, mediante citometría de flujo para la detección de la expresión del CAR, que corresponde a la expresión del transgen (el receptor de antígeno quimérico dirigido contra el antígeno CD 19 (CAR-19)).	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	

e) Fragmentos constituyentes del vector Vector lentiviral deficiente para la replicación y auto-inactivante, y un segmento para la expresión del receptor de antígeno quimérico anti-CD19.	
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.	

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>La secuencia del vector que se inserta en el genoma de las células CTL019 consiste en las secuencias lentivirales mínimas derivadas del HIV-1 necesarias para el empaquetamiento del vector, la transcripción inversa y la integración del genoma del vector en el genoma de las células huésped (LTRs, señal de empaquetamiento, RRE y cPPT), además de la cassette de expresión del transgén.</p> <p>La cassette de expresión del transgén contiene el factor de elongación humano 1 α (EF-1α), que es el activador que controla la expresión del transgén, el transgén y un elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) modificado, de forma que el activador y el codón de inicio de la proteína X se han mutado para impedir su expresión, lograr una mejor traducción del RNA y, en consecuencia, una mayor expresión.</p> <p>El transgen consiste en un fragmento variable monocatenario (scFv) anti-CD19 murino, un dominio transmembrana y una región bisagra CD8α humana, un dominio humano 4-1BB(CD137) y un dominio de señalización intracelular CD3ζ (T-cell receptor ζ).</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>HIV, HBV de marmota, ratón y humano según lo indicado en el apartado anterior.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>Ver el apartado anterior (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>
<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"/>
	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2 Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Retrovirus.
iv) Especie: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
v) Subespecie:
vi) Cepa: HIV-1.
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

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

En caso afirmativo, especifíquese: *Podría causar 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 HIV nativo está clasificado como un organismo de grupo 3. Sin embargo, el vector lentiviral deficiente para la replicación que se utilizará para la transducción de las células T no es patogénico ya que no se pueden producir partículas virales 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"/>

<p>Especifíquese:</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>

2 Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El receptor de antígeno quimérico se introduce en las células T vía transferencia génica con un vector lentiviral y, tras la integración del vector auto-inactivante, las células T autólogas genéticamente modificadas son estables a nivel genético, y el gen introducido constituirá una parte integral del ADN 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 siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
<p>b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A</p> <p>El genoma del vector lentiviral deficiente para la replicación está integrado como provirus en el genoma de la célula T. No se podrán ensamblar nuevas partículas virales en la célula huésped final, ya que el gen gag no se puede transcribir dada la ausencia del plásmido que codifica para gag. Además, la proteína pol y todos los elementos accesorios están ausentes en este vector viral. Los transgenes insertados en el vector lentiviral no codifican para factores patogénicos, secuencias codificantes de citoquinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos u otros insertos peligrosos.</p>		

4 Descripción de los métodos de identificación y detección

<p>a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: Tras la administración se monitorizarán a los pacientes para analizar la persistencia del tisagenlecleucel mediante la técnica de qPCR, diseñada para la detección del transgen,</p>
<p>b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La identificación del tisagenlecleucel se determinará en las células transducidas mediante la técnica de qPCR.</p>

F. Información sobre la liberación

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

<p>Tratamiento de neoplasias de células B No se prevé que haya algún efecto del tratamiento con Tisagenlecleucel sobre el medioambiente, ni negativo ni positivo.</p>

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	No <input checked="" type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p>	

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Virgen del Rocío, Sevilla</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</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: No se afectará a otras zonas ambientales fuera de la habitación del hospital. Las medidas de contención durante la administración del tisagenlecleucel a los pacientes impedirán la liberación del tisagenlecleucel al medioambiente. Se utilizará equipamiento de protección personal para prevenir la exposición al tisagenlecleucel del personal sanitario implicado en la administración del producto.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplica</p>

--

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Tisagenlecleucel es un tratamiento de una única infusión. La máxima dosis que un paciente puede recibir es 6×10^8 células de tisagenlecleucel transducidas viables por dosis.
b) Duración de la operación: La administración durará un máximo de 30 minutos.
(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Novartis proporcionará una Hoja Resumen de Seguridad con guías para la manipulación segura del producto tisagenlecleucel, medidas a tomar en caso de derrames accidentales, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y de desechos. Estas medidas se han tomado con el fin de evitar cualquier liberación de tisagenlecleucel en el medio ambiente.

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

Las habitaciones de los hospitales deben cumplir completamente las condiciones de higiene requeridas para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos.

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

Se han llevado a cabo distintos estudios clínicos en la LLA, la LLC y el LNH, mientras que otros se encuentran aún en desarrollo. También se encuentra en curso un estudio de seguimiento a largo plazo, que se requiere para los pacientes expuestos a productos de terapia génica. El OMG ya se ha liberado al medio ambiente como parte de ensayos clínicos ya finalizados o en curso, sin que se haya observado evidencia de impacto medioambiental o sobre la salud humana.
--

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 objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Ser 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)

La terapia con Tisagenlecleucel pretende tratar neoplasias de células B. Actuar sobre el CD19 con células T que expresen el anti-CD19 CAR ha mostrado ser efectivo eliminando neoplasias de células B avanzadas y posee el potencial para un beneficio clínico en pacientes.

- 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, salvo los pacientes que reciben el producto autólogo tisagenlecleucel. La exposición requiere la inyección directa del tisagenlecleucel. Los individuos inmunodeprimidos distintos a los pacientes, no recibirán la terapia tisagenlecleucel. Personas con un sistema inmune funcional eliminarían las células tisagenlecleucel en caso de inyección accidental. El contacto de exposición simple a la sangre de un paciente tratado no provocará la transmisión del tisagenlecleucel ya que se inactiva rápidamente en condiciones ambientales.

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

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

Ninguno.

El organismo parental, las células T, es un componente del sistema inmunitario humano. La modificación potencia aún más la interacción de las células T modificadas con las células B malignas. Por lo general, las células de los mamíferos no son inductoras ni promotoras de transferencia génica. Las células T CAR+ son la versión genomodificada

de las células T CD4+ y CD8. La modificación genética no afecta a su hábitat natural original, que se limita a los seres humanos. No se han realizado estudios específicos para determinar la transmisión de tisagenlecleucel entre seres humanos, ya que cada sistema inmunitario es individual y único de cada paciente.

No es posible elaborar modelos que simulen la transmisión humana entre tratados y no tratados, ya que no se conoce que ocurra la transmisión de células T en la naturaleza y la modificación genética de las células T no altera dicha característica. En este sentido, el impacto ecológico sobre microcosmos, salas de crecimiento o invernaderos no es relevantes para el tisagenlecleucel. Por lo general, las células de los mamíferos no son inductoras ni promotoras de transferencia génica.

Por lo tanto, la capacidad de transferencia de material genético desde el tisagenlecleucel a organismos del ecosistema o desde organismos autónomos al tisagenlecleucel no es en relevante en este caso.

El vector lentiviral CTL019 queda integrado en forma de provirus en las células T. La ausencia total de secuencias estructurales de env y pol de tipo natural, así como la delección parcial del gen gag, alteran la expresión de las partículas virales y el empaquetamiento del genoma proviral en nuevas partículas virales. Además, el provirus integrado porta una delección de 400 pares de bases en ambas LTR. Este diseño autoinactivante (SIN) reduce las probabilidades de movilización del lentivirus y el riesgo asociado a la recombinación entre las secuencias del vector integrado y otros genomas víricos. Por consiguiente, a diferencia del tipo parental, el provirus ya integrado no puede diseminarse a otras células.

b) De otros organismos al OMG:

Ninguno *véase G7 (a)*

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

No aplica *véase G7 (a)*

- 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.)

Ninguno

- 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 propone ningún control específico del OMG
Los pacientes continuarán en seguimiento hasta transcurridos 15 años de la infusión. Todos los pacientes que completen los estudios clínicos o que se retiren prematuramente de ellos después de la infusión entrarán en este protocolo de seguimiento de la seguridad a largo plazo. Bajo el protocolo de seguimiento a largo plazo, se efectuarán evaluaciones semestrales y anuales en todos los pacientes que hayan recibido una infusión del producto de células tisagenlecleucel: Una o dos veces al año, los pacientes deberán acudir al centro para exploración física y evaluación de eventuales acontecimientos adversos. Además, se les extraerá sangre para analítica de seguridad de rutina, persistencia del vector tisagenlecleucel y RCL

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplica

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

Ver sección H1

6. Frecuencia del seguimiento

Ver sección H1

I Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Novartis ha facilitado a los centros un Product Handling Manual con información acerca de la manipulación, conservación y eliminación seguras. La información del manual sobre la eliminación de los residuos es la siguiente:

Residuos sólidos: Todo el material que haya estado en contacto con Tisagenlecleucel debe manipularse y eliminarse como residuo potencialmente infeccioso de acuerdo con los procedimientos establecidos por Novartis en el Product Handling Manual y con los procedimientos del hospital local.

Material punzante: Utilizar contenedores especiales para objetos punzantes. Los residuos se deberán recoger y destruir acorde con los procedimientos establecidos por Novartis en el Product Handling Manual y con los procedimientos del hospital local para materiales punzantes contaminados.

Residuos líquidos: Los líquidos con Tisagenlecleucel pueden inactivarse con lejía (20-25 %) diluida a 1/10 (concentración final: 2%) durante 2 minutos y, después, eliminarse por el fregadero. Deberá prepararse una nueva disolución de lejía como mínimo cada 24 horas

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El material utilizado para la administración de tisagenlecleucel (tal como, acondicionamiento del producto, eventual suspensión de células CTL019 para infusión sobrante, bolsa, tubuladura, jeringas, guantes) es desechable. Estos materiales se considerarán como cualquier otro hemoderivado y potencialmente contaminados.

3(b) Tratamiento de residuos

Véase la sección I.1

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

No es de esperar diseminación del OMG. En caso de diseminación inesperada, deberá llevarse a cabo la descontaminación de las superficies expuestas en la forma descrita en la sección I.1 y de acuerdo a los procedimientos establecidos por Novartis en el Product Handling Manual y conforme los procedimientos de bioseguridad locales para vertidos de sangre humana y materiales potencialmente infecciosos. No se precisan medidas específicas del producto, ya que las células T no sobreviven fuera del organismo humano

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

Descontaminación y eliminación como residuo potencialmente infeccioso de acuerdo con los procedimientos establecidos por Novartis en el Product Handling Manual y con los procedimientos del hospital local.

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 aplica

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

No aplica. En caso de administración accidental o de herida del personal médico con un material que contenga el OMG, por favor, véase la sección G.5