

**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/26/11
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	09/04/2026
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I de escalada de dosis en el primer ensayo en humanos para evaluar la seguridad y la eficacia de ARI-HER2 (células CAR-T HER2BBz) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo
e) Período propuesto para la liberación:	31/07/2026 - 31/07/2030

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Fundació de Recerca Clínic Barcelona- Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer
-------------------------------------	--

**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>ARI-HER2 Consiste en linfocitos T autólogos de paciente (Homo sapiens sapiens) transducidos con un vector lentiviral CARHER2-LVV para expresar el receptor de antígeno quimérico CAR sintético frente al antígeno HER2.</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>En el OMG ARI-HER2 existe una secuencia que codifica para el receptor CAR anti HER2, la cual se integra en los linfocitos T transducidos. Esta integración se produce de manera estable en el genoma de los linfocitos T mediante transducción ex vivo durante el proceso de fabricación del producto celular, utilizando un lentivirus de tercera generación.</p> <p>Durante el proceso de fabricación, se realizan controles rutinarios para asegurar la integridad y estabilidad del transgén. Estos incluyen la monitorización de la expresión del CAR y la verificación de la estabilidad de la secuencia transgénica en diferentes expansiones celulares. Estos controles aseguran que el receptor CAR se mantiene presente y funcional sin cambios indeseados, garantizando la seguridad y eficacia del producto final.</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

El posible impacto ambiental sería la liberación accidental del OMG (células ARI-HER2). El OMG se libera de manera voluntaria en el contexto de ensayo clínico. En ningún caso se espera la administración de este medicamento fuera de un entorno hospitalario y el contexto clínico.

El OMG no es capaz de sobrevivir sin las condiciones de cultivo adecuadas (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 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 las condiciones de cultivo. Es completamente imposible que una célula (o el OMG) sobreviva después de haber aplicado las medidas de bioseguridad, 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 del 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.

**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): Filo: Cordados; Clase: Mamíferos; Orden Primates: Familia: Hominidae, Subfamilia: Hominidae
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>Homo sapiens</i>
iv) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Humano

**3. Distribución geográfica del organismo**

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

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

#### 4. Hábitat natural del organismo

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: No aplica	

#### 5. a) Técnicas de detección

La detección de linfocitos T se hace por técnicas comunes de análisis celular sanguíneo, como citometría de flujo.

**5. b) Técnicas de identificación**

La identificación de linfocitos T se hace mediante marcadores específicos de esta población celular como puede ser la detección por citometría de flujo del marcador CD3.

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

Sí  No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí  No  No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos   
animales   
plantas   
otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

Dado que el OMG (ARI-HER2) está constituido por linfocitos T autólogos aislados que no pueden sobrevivir ni replicarse fuera del paciente, y no son patogénicos, se considera que el riesgo ambiental derivado de su liberación es nulo o insignificante. No obstante, en caso de detectarse alguna liberación accidental, se procederá conforme a las instrucciones de bioseguridad propuestas por el titular del producto para minimizar cualquier posible impacto medioambiental.

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplicable

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede

c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
No procede		
d) Factores que afectan a la reproducción: No procede		

**9. Capacidad de supervivencia**

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especificuense)	<input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
Los linfocitos T humanos pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano solo en condiciones de cultivo muy estrictas, que incluyen temperaturas, valores de concentración de CO2 y soluciones de enriquecimiento determinadas. Sin estas condiciones, los linfocitos T no pueden sobrevivir en el medio ambiente por ellos mismos.	

**10. a) Vías de diseminación**

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse de persona a persona mediante inyección. No hay mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano y debido a su rápida incapacidad de sobrevivir en el medio ambiente, no es posible su diseminación al medio ambiente.
--

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

El sistema inmunitario de un paciente distinto al donante eliminará 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)**

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 a HER2 para que reconozcan específicamente células tumorales de pacientes que expresan HER2. Se espera que el OMG tras reconocer específicamente a su diana proliferen para crear un clon de ataque frente al tumor eliminando así la leucemia de células plasmáticas primaria del paciente. Esta estrategia pretende que aumente 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

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

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

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>

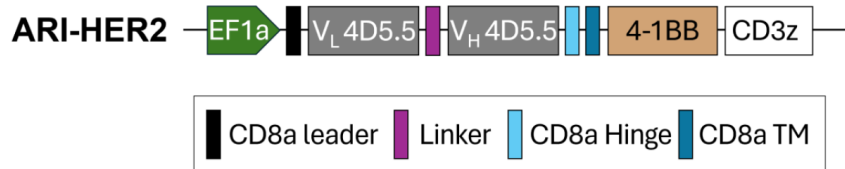
Otros (especifiquense):

b) Identidad del vector:

El vector lentiviral CARHER2-LVV es un vector basado en el lentivirus VIH-1. Los vectores lentivirales utilizados son de tercera generación (se utilizan 4 plásmidos para su producción lo que aumenta su seguridad), mejorados (contienen secuencias que mejoran su expresión) y autoinactivantes (deleciones en la LTR por lo que una vez integradas no son activas).

Estos vectores están basados en el lentivirus HIV-1 al cual se le han eliminado los genes accesorios y también alguno regulador. Estos vectores están pseudotipados con una envuelta distinta a la del virus original, la envuelta VSV-G (virus de la estomatitis vesicular G). Son virus defectivos en replicación, no se conoce la formación de virus salvajes, ni de virus competentes en replicación (RCLs).

Estos vectores se producen mediante cotransfección de 4 plásmidos en células 293T: vector de transferencia (pCCL-EF1a-CARHER2), vectores empaquetadores (rev y gag-pol) y el de la envuelta VSV



**Figure 1.** ARI-HER2 CAR scheme.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Debido a que el vector lentiviral está pseudotipado con la envuelta VSV-G, es capaz de transducir numerosos tipos celulares de distintas especies y las células serán transducidas *ex vivo*, no podrá ocurrir transducción de células de otros organismos.

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

Sí  No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifiquense):

Las células T transducidas por citometría de flujo con un Anticuerpo goat-Anti-IgGAM humana y secundario con PE-streptavidin

También pueden identificarse las células modificadas (OMG) mediante Western Blot con un anticuerpo anti-CD3z, y mediante qPCR

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No hay integración de ningún gene de resistencia antibióticos

e) Fragmentos constituyentes del vector

El vector lentiviral utilizado para la expresión del receptor CAR anti-HER2 es un vector de tercera generación. Para la generación de las partículas lentivirales son necesarias las proteínas estructurales del vector, enzimas capaces de ensamblar la envuelta, una cubierta glicoproteica y la secuencia del receptor CAR (que es el transgén que se quiere expresar con el vector).

Los diferentes plásmidos que codifican para estas proteínas virales se mezclan para la producción lentiviral. Por una parte, la envuelta glicoproteica G proviene del virus de la estomatitis vesicular (G-VSV). Las proteínas estructurales y enzimas necesarias para ensamblar el virus se obtienen de la poliproteína Gag-pol, necesaria para ensamblar el virus y parar la transcripción reversa. Además, también cuenta con la proteína Rev, que es esencial para el transporte postranscripcional. El genoma del vector lentiviral codifica para el CAR anti-HER2. Esta secuencia contiene también el promotor eucariótico factor de elongación 1 alfa (EF1 $\alpha$ ) para la expresión del transgén.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifiquense)

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, (especifiquense)

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 truncated: Long Terminal Repeat (secuencia derivada del lentivirus).
- HIV-1Ψ: 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.
- EF1α: promotor interno que dirige la expresión del gen de interés.
- antiHER2: cDNA que codifica para la proteína quimérica anti-HER2-4-1BB-CD3z
- 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 (secuencia derivada del lentivirus).

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

LTR: lentivirus

HIV-1Ψ: lentivirus.

RRE: lentivirus.

cPPT: lentivirus.

EF1α: humano.

antiHER2: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 retro-transcripción 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 retro-transcripción. 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-1Ψ:** 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.

**EF1α:** 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 transgen *in vivo*.

**antiHER2:** gen que se transcribirá para expresar un receptor quimera compuesto de un anti-HER2, que reconocerá específicamente la expresión de HER2 en células tumorales, un dominio co-estimulador (4-1BB) que hará que los linfocitos proliferen tras reconocer a su antígeno HER2, y un dominio de señalización CD3z.

**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 ( $\Delta 18U3$ ) 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

No aplica. Aunque los plásmidos lentivirales se han diseñado basándose en el virus VIH-1, el vector lentiviral se prepara mediante transfección transitoria de células HEK-293T y utiliza un promotor EF1 $\alpha$  para controlar la expresión del CAR.

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, el VIH está clasificado como agente biológico del grupo 3. Sin embargo, debido a que parte de su genoma ha sido modificado para eliminar las secuencias virales necesarias para su propagación, se ha suprimido su capacidad infectiva. Esto permite que su manipulación se realice bajo un nivel de contención 2, en lugar del nivel 3 que se aplicaría al VIH infeccioso.	

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>    No <input checked="" type="checkbox"/>    No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>		
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>    No <input checked="" type="checkbox"/>    No se sabe <input type="checkbox"/></p> <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>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**

La estabilidad genética es muy alta, una vez integrado el vector en el genoma del linfocito T, gracias al promotor interno se expresará el receptor quimérico anti-HER2-4-1BB-CD3z y permitirá que el OMG reconozca las células de cáncer de mama que expresan HER2.

**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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">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

El organismo modificado genéticamente (OMG) ARI-HER2 no es patógeno ni presenta riesgos para la salud humana. Durante el desarrollo preclínico de ARI-HER2, no se han observado problemas de seguridad. Además, el lentivirus utilizado para transducir los linfocitos T autólogos (CARHER2-LVV) es un vector lentiviral autoinactivado, lo que lo hace incompetente para la replicación. Este vector no tiene capacidad de replicarse en células humanas y, por tanto, no puede formar viriones que conduzcan a la diseminación de un virus replicante ni a la recombinación con otros retrovirus.

El OMG (células ARI-HER2) se obtiene a partir de linfocitos T autólogos extraídos de la sangre periférica de pacientes. En función de las condiciones y los pasos de lavado utilizados durante el proceso de fabricación, se prevé que no queden partículas infecciosas residuales de los vectores lentivirales en las células finales.

Adicionalmente, los linfocitos T son células que no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano. Las células modificadas no son patógenas, no pueden replicarse ni persistir en el ambiente o en otros organismos, lo que minimiza aún más cualquier riesgo de diseminación.

#### 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 el 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)

El OMG (células ARI-HER2) se libera voluntariamente al medioambiente para su administración a los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con el objetivo de que el OMG reconozca a las células tumorales que expresan HER2 y las eliminen.

El OMG está constituido por linfocitos T de pacientes cáncer de mama HER2+ metastásico con el vector lentiviral antiHER2-4-1BB-CD3z-wpre\*. El vector terapéutico se integrará en el genoma celular y se expresará constitutivamente el receptor quimérico que reconoce HER2 y que hace proliferar a los linfocitos T tras reconocimiento de su diana HER2. Estos linfocitos T modificados genéticamente

serán infundidos en los propios pacientes de los que se obtuvieron, por lo que la proteína terapéutica se expresará en estos linfocitos T y en las clonas resultantes de su proliferación al contactar con el antígeno diana, en donde la expresión de este receptor quimérico hará que los linfocitos T continúen eliminando de manera específica las células tumorales de cáncer de mama que expresan HER2. De esta forma se evitará la progresión de la leucemia de células plasmáticas y la calidad de vida de los pacientes mejorará notablemente.

No se prevé que la liberación tenga ningún efecto sobre el medioambiente.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: La liberación se realiza en el contexto de un ensayo clínico que se va a realizar en centros hospitalarios.	

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 realizará en contexto de ensayo clínico realizado en un único centro de fabricación (Hospital Clínic de Barcelona) y administrado en centros hospitalarios todos ellos ubicados en España: - Hospital Clínic de Barcelona, C/ Villarroel 170, 08036, Barcelona - Hospital Doce de Octubre, Avda Córdoba s/n 28041 Madrid - Clínica Universidad de Navarra, Avda Pio XII 36, 31008 Pamplona
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): No procede i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ): ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Se prevé la liberación de OMG para la administración a 18 pacientes, que recibirán de 0.15-4.5x10 <sup>6</sup> OMG/kg.
--

b. Duración de la operación:

Se pretende incluir los pacientes en el plazo de 24 meses; a continuación, el seguimiento será de al menos 24 meses.

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 procede.

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

No aplica.

**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:	<i>Homo</i>
iv) Especie:	<i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:	<i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	
viii) Patovar:	
ix) Nombre vulgar:	Humano

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

Los linfocitos T transducidos irán por el sistema sanguíneo hasta las células cancerosas de mama que expresan HER2. 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 y así eliminar la posibilidad de recombinación entre nuestro vector lentiviral utilizado para la modificación de los linfocitos y el VIH salvaje.

**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.

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: 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 se descarta realizar la terapia en pacientes VIH positivos
b) De otros organismos al OMG: No existe esa 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 procede

## 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 cinco años 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 semana después de la 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 acorde con la práctica clínica habitual de seguimiento de estos pacientes. La información referente a evaluación de eficacia y seguridad a largo plazo que va más allá de la duración del ensayo clínico se realizará a través de un estudio observacional específico que permita identificar y evaluar problemas de toxicidad a largo plazo durante los 15 años posteriores a la administración del producto.

### 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 procede.

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

No procede.

### 5. Duración del seguimiento

El seguimiento de los pacientes será al menos durante 2 años dentro del ensayo clínico y de al menos 15 años desde su tratamiento en el estudio observacional de seguimiento a largo plazo diseñado a tal efecto.

### 6. Frecuencia del seguimiento

Para la determinación de OMG (células ARIHER2) tras su administración, se tomarán muestras de:  
- sangre en los días 0, +3, +7, +14, +28, +100 (M3), Mes 4-M12, M15, M18 y M24.

## 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

post-liberación 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 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 por lo que se deben aplicar medidas de bioseguridad de nivel 2; el personal estará formado para su transporte interno y manipulación siguiendo las normas adecuadas para dicho nivel de bioseguridad (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:

- Aunque no se contemplan normas específicas una vez que el paciente es dado de alta, en la hoja de información al paciente se incorpora información sobre medidas higiénicas básicas que debe mantener.

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 generados en el ensayo clínicos son considerados residuos con riesgo biológico

El volumen de residuos generados va a ser el habitual en un procedimiento de este tipo y no van a ser grandes volúmenes. Los residuos líquidos se tratarán con desinfectantes y no serán más de 1 L.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Los residuos biológicos se tratarán conforme a los procedimientos de cada uno de los centros participantes acorde con la normativa vigente de la comunidad autónoma en la que se encuentran.

Habitualmente, los centros contratan una empresa externa que 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 (vendas, 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

## 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 bioseguridad de nivel 2 se aplicarán en el lugar de liberación. Los pacientes tratados se mantendrán en el hospital durante al menos 48h.

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 24 meses; tras la finalización de su participación se realizará un seguimiento adicional durante los 15 años posteriores al tratamiento para controlar las reacciones elementales 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