

**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/26/32
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 25/08/2026
d) Título del proyecto: Ensayo clínico fase Ib, multicéntrico, exploratorio, abierto no aleatorizado, tipo “basket”, para determinar la seguridad de CAR-T anti-CD19 (ARI-0001) en enfermedades autoinmunes sistémicas pediátricas (pSAD).
e) Período propuesto para la liberación: octubre 2026 – octubre 2029

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Fundació Privada per a la Recerca i Docència Sant Joan de Déu (FSJD)
--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
<u>Animal</u>	☒
- <u>mamíferos</u> :	☒ Linfocitos T autólogos modificados genéticamente
- insectos	☐
- peces	☐

	☐ - otro animal ☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
b) Identidad del OMG (género y especie): Linfocitos T autólogos humanos (<i>Homo sapiens sapiens</i>) modificados genéticamente mediante vector lentiviral para expresar CAR anti-CD19 (A3B1-4-1BB-CD3ζ) (ARI-0001)	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: La transducción de los linfocitos T se realizará con partículas lentivirales que contienen el vector lentiviral A3B1:CD8:4-1BB:CD3ζ sin capacidad de autoreplicación. La producción del vector lentiviral pCCL-A3B1:4-1BB:CD3ζ se realizará mediante un sistema de producción de tercera generación, en donde los genes virales han sido eliminados del vector de transferencia y su región 3' y 5' UTR se ha modificado para convertirlo en un vector autoinactivante (LTRs virales inactivas). Dentro del control de calidad de la producción, se realizará la secuenciación de los plásmidos accesorios para la producción lentiviral, para confirmar su estabilidad genética durante su amplificación. Asimismo, se realizarán distintos controles de calidad del sobrenadante lentiviral producido, entre los cuales figura la ausencia de lentivirus competentes en replicación (RCLs) en sus producciones. Después de la transducción con el vector lentiviral, la secuencia A3B1:4-1BB:CD3ζ se integra en el genoma de los linfocitos T de una forma estable. La presencia de esta secuencia y su estabilidad será confirmada mediante PCR cuantitativa (qPCR) en los linfocitos T de los productos finales ARI-0001. El receptor quimérico A3B1:4-1BB:CD3ζ se expresará gracias al promotor interno en los linfocitos T. Los linfocitos T son células totalmente diferenciadas y terminales potencialmente con varios años de vida. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos su persistencia se ve limitada por un rechazo inmunológico y por agotamiento funcional de los mismos. En el ensayo clínico CART19-BE-01, el marcador surrogado utilizado para evaluar la persistencia/agotamiento funcional de las células ARI-0001, fue la duración de la aplasia absoluta de linfocitos B circulantes. En dicho ensayo clínico, la duración mediana de la aplasia de linfocitos B fue de 100 días. Todos los pacientes incluidos en este estudio tendrán un seguimiento mínimo de 12 meses y máximo de 24 meses donde se evaluará entre otros parámetros la persistencia del OMG.	

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 ☐	No ☒
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 ☒	No ☐
--	-----------------------------

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: ES
- Número de la notificación: B/ES/22/22.

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

Sí ☐

No ☒

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 es la liberación del OMG (linfocitos T transducidos con un receptor quimérico para expresar A3B1:4-1BB:CD3z). El OMG no es nocivo para el medio ambiente, ni es capaz de sobrevivir sin las condiciones de cultivo adecuadas (37°C, 5% CO₂, medio de cultivo enriquecido con suero humano; o el cuerpo humano del paciente). A pesar de ser un OMG, la modificación no aporta a la célula una capacidad de supervivencia mayor fuera de las condiciones de cultivo. Es completamente imposible que una célula (o nuestro OMG) sobreviva después de haber aplicado las medidas de confinamiento, puesto que no sobreviven ni a los reactivos desinfectantes que se utilizan en las instalaciones, ni al medio ambiente fuera de las condiciones indicadas anteriormente en el apartado. No existen ecosistemas en los que se puede diseminar el OMG y en el paciente no hay modificación genética de células germinales por lo que no se puede transmitir.

No pueden existir interacciones del OMG con otros organismos ajenos ya que los pacientes receptores del OMG deben estar libres de VIH. Solo en el caso de que exista infección 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.

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

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☒
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

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 ☒ No ☐ No se sabe ☐
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: Sí ☐

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	☐
Mediterráneo	☐
Boreal	☐
Alpino	☐
Continental	☐
Macaronésico	☐
i) No	☒
ii) 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:	
No aplicable.	

5. a) Técnicas de detección

Para identificar los linfocitos T transducidos se utiliza la citometría de flujo con anticuerpos monoclonales unidos a un fluorocromo frente a CD3, CD4 y CD8 y al receptor quimérico antigénico.

5. b) Técnicas de identificación

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

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.

Los linfocitos T que serán modificados genéticamente, serán obtenidos de pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes reumatológicas: lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp), dermatomiositis juvenil (DMJ) y/o esclerosis sistémica juvenil (ESj). Se infundirán de nuevo de forma autóloga a estos mismos pacientes. Se analizarán para detectar agentes virales accidentales, tanto los pacientes como los linfocitos T, al menos para identificar HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), HCV (*Hepatitis C Virus*) y HBV (*Hepatitis B Virus*), y en el caso de infección activa, se les excluirá del estudio clínico. Así mismo, después de la modificación genética de los linfocitos T, y previo a su infusión en los pacientes, se determinará la ausencia de lentivirus competentes en replicación (RCL, *replicative-competent lentivirus*) en los linfocitos T transducidos.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No procede

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

No procede

c) Modo de reproducción	Sexual ☐	Asexual ☐
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	☐
ii)	quistes	☐
iii)	esclerocios	☐
iv)	esporas asexuales(hongos)	☐
v)	esporas sexuales (hongos)	☐
vi)	huevos	☐
vii)	pupas	☐
viii)	larvas	☐
ix)	otras (especifíquense)	☐
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

No aplica.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No aplica.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

No existen modificaciones genéticas previas en el organismo receptor que se hayan notificado.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	☒
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

El OMG consiste en linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor antigénico quimérico (CAR) con especificidad frente al antígeno CD19.

El objetivo de la modificación genética es redirigir la actividad de los linfocitos T hacia células CD19+ implicadas en procesos patológicos inmunomediados, permitiendo su reconocimiento específico y eliminación.

Se espera que, tras reconocer su diana, los linfocitos T modificados se activen, proliferen y ejerzan su función citotóxica, contribuyendo a modular la respuesta inmunitaria patológica.

Esta estrategia terapéutica pretende mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes en comparación con los tratamientos actuales.

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

Sí ☒	No ☐
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

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

Sí ☒	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	☐
bacteriófago	☐
virus	☒

cósmido	☐
Elemento de transposición	☐
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector: Vector lentiviral

El vector lentiviral pCCL:A3B1:4-1BB:CD3z 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 como cPPT, tracto central de polipurina, y wPRE*, elemento post-regulador mutado del virus de hepatitis de marmota) 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:Cppt:A3B1:4-1BB:CD3ζ:wPRE*), vectores empaquetadores (rev y gag-pol) y el de la envuelta VSV (Figura 1).

Figura 1: Esquema del provirus integrado pCCL:cPPT:A3B1:4-1BB:CD3ζ:wPRE

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. Pero, como la manipulación del vector se realizará en un laboratorio de nivel de contención 2 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, (especifíquense) Se pueden identificar las células transducidas (células ARI-0001) por citometría de flujo usando un anticuerpo monoclonal IgG AffiniPureF(ab')₂-fragment goat-anti mouse (goat-anti-mouse IgG, Jackson ImmunoResearch Laboratories) conjugado a APC. También se podrá detectar mediante qPCR usando el kit QIAmp DNA (Qiagen) y amplificando el ADN usando los siguientes primers: 5' TGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAG-3' (forward); 5' GCGCTCCTGCTGAACTTC-3' (reverse); y 5'-ACTCTCAGTTCACATCCTC-3' (VIC-labelled probe). Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No hay integración de ningún gen de resistencia antibióticos	
e) Fragmentos constituyentes del vector: • El vector lentiviral se deriva del plásmido pCCL que proviene del laboratorio del Dr. Luigi Naldini ("A Third-Generation Lentivirus Vector with a Conditional Packaging System". J. Virol. 1998 Nov; 72(11): 8463–8471). Las secuencias importantes que se encapsulan dentro de la cápside del virus (vector) son: • 5'LTR truncated: Long Terminal Repeat (secuencia derivada del lentivirus). • HIV-1Ψ señal de empaquetamiento. • RRE: <i>Rev Response Element</i> o elemento respondedor de Rev. • cPPT-CTS: <i>Central Polypurine Tract</i>, tracto central de la polipurina, regula expresión del transgén. • EF1α: promotor interno que dirige la expresión del gen de interés. • CAR antiCD19: cDNA que codifica para la proteína quimérica anti-CD19:4 1BB:CD3ζ • Wpre*: <i>Woodchuck pre-regulatory element</i> 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).	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor i) transformación ☐ ii) electroporación ☐ iii) macroinyección ☐ iv) microinyección ☐ v) infección ☐ vi) otros, (especifíquense) Transducción	

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

i) transformación	☐
ii) microinyección	☐
iii) macroencapsulación	☐
iv) macroinyección	☐
v) otros, (especifíquense): Transducción	

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 (ver figura 1 en la sección 4.B):

- 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.
- antiCD19: cDNA que codifica para la proteína quimérica anti-CD19:4 1BB:CD3ζ
- 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-1 Ψ: lentivirus.

RRE: lentivirus.

cPPT: lentivirus.

EF1 α: humano.

antiCD19: murino

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 infectivo que se empaquetará en las cápsidas infectivas. Esta secuencia en ningún momento formará parte del virus por lo que tras su integración será incapaz de formar nuevas partículas infectivas: 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*.

antiCD19: gen que se transcribirá para expresar un receptor quimera compuesto de un anti-CD19, que reconocerá específicamente la expresión de CD19 en células tumorales, un dominio co-estimulador (4-1BB) que hará que los linfocitos proliferen tras reconocer a su antígeno CD19, y un dominio de señalización CD3ζ.

Wpre* (mutado): *Woodchuck Hepatitis virus (WHV) post-transcriptional regulatory element* es una secuencia original del virus de la hepatitis de la marmota que tiene la capacidad de estabilizar los ARNm aumentando la cantidad de proteína generada. La versión silvestre codifica la proteína X relacionada con hepatocarcinoma. La versión mutada ha eliminado los posibles sitios críticos de expresión de dicha proteína.

5' LTR: La LTR silvestre del virus VIH-1 fue mutada eliminando 18 bases de la región promotor/enhancer U3 (Δ 18U3) por lo que la LTR resultante no es capaz de estimular la expresión de genes ni en el plásmido ni en la forma integrada tras la retro-transcripción por lo que tras su integración será incapaz de formar nuevas partículas infectivas: 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	☐
Virus ARN	☒
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☒
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Hominidae/Retroviridae</i>
iv) Especie: <i>Homo/Lentivirus</i>
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 ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes? humanos ☐ animales ☐ plantas ☐ otros ☐		
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
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 ☒	No ☐
En caso afirmativo , especifíquese:	
Según el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, el VIH está clasificado como agente biológico del grupo 3. No obstante, parte de su genoma ha sido modificado eliminando las secuencias virales necesarias para su propagación, suprimiendo así su capacidad infectiva, lo que requiere un nivel de contención 2 para su manipulación.	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

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 ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La estabilidad genética es muy alta, una vez integrado el vector en el genoma del linfocito T, gracias al promotor interno se expresará el receptor quimérico anti CD19 A3B1:4-1BB:CD3z y permitirá que el OMG reconozca las células tumorales que expresan CD19.
--

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐						
En caso afirmativo:								
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-right: 1px solid black; padding: 5px;">animales</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">☐</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">plantas</td> <td style="padding: 5px;">☐</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">otros</td> <td style="padding: 5px;">☐</td> </tr> </table>			animales	☐	plantas	☐	otros	☐
animales	☐							
plantas	☐							
otros	☐							

- b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

A pesar del riesgo potencial de aloreactividad, las células T anti-CD19 recogidas después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) no han demostrado una propensión a inducir una mayor enfermedad injerto contra huésped (GVHD). Dentro de este espectro de respuestas antitumorales a autoantígenos no es completamente descartable que se genere alguna otra respuesta de autoinmunidad cruzada frente a otros autoantígenos; por ese motivo se realizará un control estrecho a largo plazo y estos riesgos están incluidos como potenciales si bien tras el tratamiento de más de 150 pacientes con ARI-0001 no se ha observado ningún caso de seguridad atribuible a esos riesgos potenciales ni debidos de su diseminación, alergia, resistencia a antibióticos, etc.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

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

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

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

F. Información sobre la liberación

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

El OMG no se libera al medioambiente, sino que se administra a los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas pediátricas (pSAD) con la finalidad que el OMG reconozca a las células que expresan CD19 y las eliminen.

El OMG está constituido por linfocitos T de pacientes con pSAD transducidos con el vector lentiviral antiCD19A3B1:4-1BB:CD3ζ:wpre*. El vector terapéutico se integrará en el genoma celular y se expresará constitutivamente el receptor quimérico que reconoce CD19 y que hace proliferar a los linfocitos T tras reconocimiento de su diana CD19. 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 las células patológicas que expresan CD19. De esta forma se evitará la progresión de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes podría mejorar notablemente.

No se prevé que el OMG 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 ☒	No ☐
En caso afirmativo, especifíquese: la liberación se realiza en el contexto de un ensayo clínico en un centro hospitalario.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): La liberación se producirá en el contexto de un ensayo clínico realizado en diversos centros hospitalarios: El ensayo clínico se llevará a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu (Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona), Hospital La Paz (Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid) y el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla (Av. Manuel Siurot, S/n, 41013, Sevilla)..
b) Área del lugar (m ²): No procede i) lugar real de la liberación (m ²): ii) área de liberación más amplia (m ²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No 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 15 pacientes, que recibirán de $0.1-0.6 \times 10^6$ OMG/kg.
b. Duración de la operación: Se pretende incluir los pacientes en el plazo de 24 meses; el seguimiento mínimo será de 12 meses pudiendo llegar hasta 24m de seguimiento en los primeros pacientes incluidos. Hasta ese momento se evaluará, entre otros parámetros, la persistencia del OMG.

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

No hay posibilidad de propagación ya que la modificación de los linfocitos T se realizará ex vivo y estos no podrán sobrevivir a no ser que sean infundidos de nuevo en el paciente. No hay posibilidad de propagación por lo que no se contemplan métodos especiales para evitar la propagación.

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

No procede

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

El producto ARI0001 ha sido liberado voluntariamente previamente en el contexto de otros ensayos clínicos (indicación oncológica), además del contexto de administración autorizada dentro de la exención hospitalaria. No hay datos de repercusiones potenciales de esta liberación ni para el medio ambiente ni para 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 diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates

ii) Familia (plantas): *Hominidae*

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *Homo sapiens*

v) Subespecies: *Homo sapiens sapiens*

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar: Ser humanos

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

Los linfocitos T transducidos se distribuirán por el sistema sanguíneo donde reconocerán células que expresen el antígeno CD19 implicadas en la fisiopatología de la enfermedad objeto de estudio.

Tras este reconocimiento, los linfocitos T modificados se activarán y proliferarán, generando clones específicos capaces de eliminar dichas células CD19+ y contribuir a la modulación de la respuesta inmunitaria patológica.

No se prevé la interacción directa del vector viral con las células del paciente. Asimismo, se han realizado estudios de biodistribución que confirman la distribución fisiológica de los linfocitos T modificados y descartan la transducción de células distintas de los linfocitos T objeto del ensayo.

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 el 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 ☒	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 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 un año para evaluar la seguridad del tratamiento. Para ello, se obtendrán muestras de sangre de los pacientes a partir de la primera infusión, para evaluar parámetros hematológicos y cuantificar la presencia de linfocitos T modificados mediante citometría de flujo y mediante PCR, que al tratarse de una técnica altamente sensible y fiable permite la amplificación y detección de las secuencias de interés. Adicionalmente, se realizará un seguimiento a largo plazo de los sujetos, que se someterán a análisis clínicos rutinarios durante 15 años más para confirmar la ausencia de efectos secundarios a largo plazo.

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 (m2)

No procede.

5. Duración del seguimiento

El seguimiento de los pacientes será de al menos 1 año; por lo que los pacientes estarán en seguimiento entre 12 y 24 meses – según el momento de su inclusión en el estudio.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la administración del tratamiento, los pacientes serán monitorizados de forma intensiva en los primeros días tras la infusión (día 0, día 1, día 3 y semana 1), seguidos de controles frecuentes durante el primer mes (semanas 2, 3 y 4).

Posteriormente, se realizarán visitas periódicas durante el seguimiento en los meses 2, 3, 4, 6, 9 y 12.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El promotor facilitará instrucciones de manejo, precauciones y medidas de seguridad con el fin de formar a los centros participantes en materia de tratamiento posliberación y tratamiento de residuos en relación con el OMG específico del presente ensayo clínico; instrucciones que le son facilitadas por el Hospital Clínic de Barcelona en calidad de titular y fabricante del medicamento. Los pacientes serán tratados en habitaciones habilitadas de los distintos centros hospitalarios, donde permanecerán al menos 48 horas tras la finalización de la infusión de los linfocitos T transducidos (OMG).

La liberación del producto final (OMG) se realizará mediante infusión al paciente en un centro hospitalario por lo que la preparación del lugar se adaptará a las normas establecidas en dicho centro para este tipo de intervenciones. El lugar donde se prepare el producto para la infusión se descontaminará, antes y después de la manipulación, con una solución basada en un desinfectante convencional.

Todo el personal será informado de que el OMG se considera un producto de nivel II de bioseguridad y 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:

- No se contemplan normas específicas una vez que el paciente es dado de alta. La hoja de información al paciente incluye información sobre OMGs a los participantes.

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 clínico 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

El tratamiento propuesto para los diferentes tipos de residuos se adaptará a la normativa vigente, así como conforme la normativa local de cada una de las comunidades autónomas donde se realiza el ensayo.

En general, una empresa externa recoge los residuos sólidos (como batas, mascarillas, etc) previamente sellados en contenedores negros, y se desactivan mediante autoclavado, y después se incineren convencionalmente. A los residuos líquidos y las superficies se les aplicará un desinfectante adecuado. Todos los demás residuos (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 contención NCB 2 (o BSL-2, por sus siglas en inglés) se llevarán a cabo en el lugar de liberación. Los pacientes tratados se mantendrán en el hospital durante al menos 48h después de la administración de la última alícuota de OMG.

Tal y como establece el titular del medicamento, 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 deshechos 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 de riesgo biológico 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 12 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.

Debido a las características del OMG y de acuerdo con la evaluación de riesgos realizada, no se considera necesaria la implementación de medidas específicas adicionales para la protección del medio ambiente.

En caso de producirse cualquier incidencia o accidente, se informará de manera inmediata al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad