

**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/17/04
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 19/01/2017
d) Título del proyecto: Protocolo de tratamiento expandido de CTL019 para pacientes pediátricos/adultos jóvenes diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica en recaída/refractaria
e) Período propuesto para la liberación: 3 años y 3 meses (Marzo de 2017 hasta junio de 2020)

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: <i>Novartis Farmacéutica S.A.</i>
---

3. Definición de la 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 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 CD4+ y CD8+ 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:

Sí.

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: AT, BE, DE, ES, FR, IT, NO	

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: 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	

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: US, CAN, JP - 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   
Virus ARN   
Virus ADN



Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input 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:	
Ser Humano	

#### 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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
-----------------------------	--

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
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 y se excluirán del estudio clínico si se obtiene algún resultado positivo.		

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<br>asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (v) esporas sexuales<br>(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 CO<sub>2</sub> 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**

**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

CTL019 es una inmunoterapia adoptiva, investigacional 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

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector:	
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<math>\alpha</math> (EF-1<math>\alpha</math>), 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 CD8<math>\alpha</math> humana, un dominio humano 4-1BB(CD137) y un dominio de señalización intracelular CD3<math>\zeta</math> (T-cell receptor <math>\zeta</math>).</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: 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 Ver el apartado anterior (a).</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></li> <li>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></li> <li>- Otros especifíquense):</li> </ul>
<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"/>	(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: <i>Podría causar SIDA</i>		
(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"/>
Especifíquese:		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>



## F. Información sobre la liberación

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

Las neoplasias de células B comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias que incluyen la gran mayoría de las leucemias linfoblásticas aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfomas no Hodgkin (LNH). Los tratamientos actuales para los procesos malignos de células B consisten en quimioterapia, anticuerpos monoclonales específicos, radioterapia, trasplante de médula ósea y trasplante de células progenitoras de sangre periférica o de cordón umbilical. Pese a estas modalidades terapéuticas, numerosos pacientes en recidiva/refractarios (r/r) son incurables.

Resultados tempranos de ensayos clínicos de CTL019, en pacientes con LLC r/r, LNH y LLA han mostrado eficacia antitumoral. Se prevé que CTL019 pueda ofrecer una alternativa terapéutica para los pacientes con neoplasias de células B en recaída o refractarios que no son elegibles para TPH o que han fracasado a un trasplante, y puede ofrecer una respuesta más duradera que las terapias de rescate actuales. CTL019 también puede presentar el potencial suficiente como para reemplazar el TPH, ampliando la elegibilidad de los pacientes y obviando la necesidad de encontrar donantes compatibles, junto con las tasas potencialmente inferiores de mortalidad y morbilidad.

No se prevé que haya algún efecto del tratamiento con CTL019 sobre el medioambiente, ni negativo ni positivo.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

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

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El ensayo clínico tendrán lugar en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): (i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ): ...m <sup>2</sup> (ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ): ...m <sup>2</sup>
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 CTL019 a los pacientes impedirán la liberación del CTL019 al medioambiente. Se utilizará equipamiento de protección personal para prevenir la exposición al CTL019 del personal sanitario implicado en la administración del producto.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplica

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:  
El CTL019 es un tratamiento de una única infusión. La máxima dosis que un paciente puede recibir es  $5 \times 10^8$  CTL019 células 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 CTL019, 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 CTL019 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.

#### 5. 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 están realizando varios estudios Fase I y II en LLA, LLC y LNH del CTL019 bajo el IND aprobado por la FDA para la Universidad de Pennsylvania (UPenn) en el UPenn (pacientes adultos) y en el “Children’s Hospital of Philadelphia (CHOP, pacientes pediátricos) así como en otros centros clínicos de US en un estudio reciente multicéntrico (CCTL019B2205J). Resultados preliminares de los estudios en curso de fase I y uno de fase II de CTL019 en LLC r/r, LLA r/r y r/r en linfoma de célula B no-Hodgkin han mostrado una eficacia anti tumoral prometedora y duradera.

Los estudios fundamentales de fase II de Novartis en pacientes pediátricos con ALL en recidiva/refractaria (CCTL019B2202) y en pacientes adultos con DLBCL en recidiva/refractario (CCTL019C2201) son estudios a nivel mundial que están reclutando pacientes en centros clínicos de Estados Unidos (bajo el IND 16.130 de Novartis), Europa (EudraCT 2013-003205-25 y 2014-003060-20), Canadá, Japón y Australia. También se está llevando a cabo a nivel mundial un estudio de seguimiento a largo plazo (CCTL019A2205B), tal como se exige para pacientes

expuestos a productos de terapia génica. Como parte de los ensayos clínicos finalizados o en curso, ya se ha liberado el GMO al medio ambiente sin que se hayan observado indicios de efectos medioambientales o sobre la salud humana.

Se anticipa que el CTL019 puede ofrecer una alternativa terapéutica para pacientes con neoplasias de célula B r/r que no son elegibles para un TPH o que han recaído a un TPH, a los cuales puede ofrecer una mayor duración de la remisión en comparación con las actuales terapias de rescate.

**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 CTL019 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 sin ninguna otra opción de tratamiento.

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 CTL019. La exposición requiere la inyección directa del CTL019. Los individuos inmunodeprimidos distintos a los pacientes, no recibirán la terapia CTL019. Personas con un sistema inmune funcional eliminarían las células CTL019 en caso de inyección accidental. El contacto de exposición simple a la sangre de un paciente tratado no provocará la transmisión del CTL019 ya que CTL019 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
b) De otros organismos al OMG: Ninguno

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:  
No aplica

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 se han llevado a cabo simulacros a parte de los ensayos clínicos descritos con anterioridad.

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

Se realizará un seguimiento de los pacientes durante 15 años tras el momento de la infusión, siguiendo las guías de las autoridades sanitarias. En el protocolo de largo seguimiento, se llevarán a cabo evaluaciones bianuales y anuales en pacientes que hayan recibido el producto de infusión CTL019, tal y como recomiendan la FDA, la EMA y otras autoridades sanitarias acorde con las guías relevantes. Todos los pacientes que o bien completen el estudio o discontinúe prematuramente tras la infusión del CTL019 se incluirán automáticamente en el protocolo de seguimiento a largo plazo en el momento en el que completen o discontinúen el estudio (se entregarán consentimientos informados/asentimientos específicos para este protocolo). Una o dos veces al año los pacientes se visitaran el hospital para realizarse un exámen físico y documentar la historia clínica (incluyendo medicaciones concomitantes y efectos adversos) con especial atención a los signos de eventos relacionados con el vector lentiviral como nuevas neoplasias, nueva incidencia o exacerbación de alteraciones neurológicas preexistentes, nueva incidencia o exacerbación de alteraciones reumatológicas u otra alteración autoinmune, o nueva incidencia de alteraciones hematológicas. Además, los laboratorios evaluarán los puntos finales de seguridad de rutina, la persistencia del vector CTL019 y la replicación del lentivirus competente (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.

6. Duración del seguimiento

Ver sección H1.

7. 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 proporcionará una Hoja Resumen de Seguridad con guías para la manipulación segura del producto CTL019, 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 CTL019 en el medio ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Material que se haya utilizado durante la administración del CTL019, incluyendo bolsas de criopreservación y vías de infusión que hayan estado en contacto con el producto CTL019.

3(b) Tratamiento de residuos

Se realizará un tratamiento de inactivación de residuos como en el caso de cualquier residuo potencialmente infeccioso.

**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

Novartis proporcionará una Hoja Resumen de Seguridad con guías para la manipulación segura del producto CTL019, 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 CTL019 en el medio ambiente.

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

Descontaminación con desinfectantes.

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 aplican otros a parte de la respuesta de emergencia en caso de una inyección accidental de personal sanitario, que consistirá en la desinfección del lugar de la inyección y el seguimiento en el caso de que aparezcan síntomas relacionados con una reacción inmune contra el producto CTL019.