

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/18/24
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	29.8.18
d) Título del proyecto:	Estudio abierto, no comparativo, de fase 1 para evaluar la seguridad y la capacidad de UCART19 de inducir una remisión molecular en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B recurrente /refractaria Estudio UCART19-PALL (UCART19 en Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica)
e) Período propuesto para la liberación:	El periodo de liberación de las UCART19, corresponderá al periodo de realización del estudio en España, es decir entre diciembre del 2018 y abril del 2020.

2. Notificador: **Carmen Gorostiaga Ayesteran**

Nombre de la institución o empresa:	Laboratorios Servier SL Avda de los Madroños, 33- 28043 Madrid
-------------------------------------	---

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)	
b) Identidad del OMG (género y especie)	Género: Homo, Especie: sapiens, Nombre común: Humano Linfocitos T humanos alogénicos modificados genéticamente por transducción mediante un vector lentiviral auto-inactivante (SIN) deficiente para la replicación, haciendo que expresen CD19CAR/RQR8 y modificadas de forma transitoria empleando las TALEN (nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción) para la inactivación genética del TRAC y del CD52.
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	La integración del lentivirus genera una modificación genética en el ADN de las células T estable.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: BE; FR; GB - Número de la notificación: FRA: Dossier DUO n°3906 BEL: SBB 219 2017/0280 GB: REC16/LO/0662	

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: Estados Unidos y Japón - Número de la notificación: USA: NIH #1610-1549; JPN: No aplica	

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

Las células UCART19 (OMG) son organismos consistente en células T humanas que han sido genéticamente modificadas y destinadas a su administración a pacientes mediante infusión directa en un ambiente controlado (i.e. Solamente en las correspondientes instalaciones adecuadas dentro del hospital). Las células no se manipularán ni se cultivarán adicionalmente en el centro, además las células UCART19 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio. No se ha detectado además virus vivo (lentivirus no competente para la replicación) en el medio de suspensión de las células El vector rLV auto-inactivante residual en la solución (Vial) se sobre-estima que es $1.98E-11$ (para la unidad de dosis DF3) unidades por mL de producto farmacéutico, lo cual se considera insignificante para el cuerpo humano e insignificante para impactar al medio ambiente puesto que esta cantidad de vector lentivirus recombinante residual no puede diseminarse en el medio ambiente. Los viales que contienen las células serán depositados en contenedores de clase III tras su uso, para su posterior incineración. Además no hay riesgo de contaminación para el personal médico a menos que se produzca inyección accidental del producto terminado (ver sección J.4 de este documento). De la misma manera el riesgo de contaminación de los familiares del paciente por vectores lentivirales o el OMG es insignificante. El riesgo de que el OMG alcance el medio ambiente es muy bajo, por esta razón el impacto potencial a nivel medio ambiental es insignificante.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T humanos
- 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):
ii) Género: Homo
iii) Especie: Sapiens
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo. **Sección no adaptada al linfocito T humano alogénico**

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"/> Sección no adaptada al linfocito T humano alogénico
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 type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo: No aplica	
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: Humano	

5.a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de sangre
--

5.b) Técnicas de identificación

Técnicas comunes de análisis de sangre
--

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.		
Tanto las células alogénicas donadas como las UCART19 que se liberarán por el fabricante se someten a unos test virales en línea con los requerimientos actuales europeos y de la FDA. Además las células UCART19 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio y dada la actividad biológica humana del OMG, éste no es patógeno para plantas ni para animales.		

8. Información sobre reproducción. **No aplica**

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 aplica

(ii) quistes

(iii) esclerocios

(iv) esporas asexuales(hongos)

(v) esporas sexuales (hongos)

(vi) huevos

(vii) pupas

(viii) larvas

(ix) otras (especificuense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Las células T humanas requieren condiciones y controles químicos y medioambientales especiales para poder sobrevivir. La ausencia de estas condiciones adecuadas fuera del cuerpo humano impide la supervivencia de las células.

10.a) Vías de diseminación

Las células T humanas necesitan acceder al torrente sanguíneo para su diseminación y solo podrían transmitirse entre diferentes individuos mediante inyección/infusión (siendo esta la vía de entrada). La diseminación de las células UCART19 al medio ambiente no es posible dado su vía de entrada y medio de diseminación. Además se espera por otro lado que la degradación de éstas fuera del cuerpo humano, sea rápida

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Las células T humanas alogénicas tienen la capacidad de inducir reacciones inmunes tales como la enfermedad de injerto contra huésped en individuos inmunocompetentes sin compatibilidad HLA. Por ello en el marco del ensayo clínico se emplea un régimen de pre-acondicionamiento que incluye el uso de varios agentes para la linfodeplección, con el fin de prevenir un rechazo temprano del OMG por parte del organismo del paciente.

La expansión/diseminación de las células T alogénicas en el cuerpo del paciente sería deficiente sin la linfodeplección.

La expansión y supervivencia de las células T alogénicas podría incluso verse afectada aun incluso tras linfodeplección, por la disponibilidad de factores biológicos i.e. citoquinas necesarias para la supervivencia/expansión de las células T, cinética del paciente para la recuperación de sus células T, pero por el momento se desconocen los mecanismos de acción responsables de la expansión/supervivencia de las mismas.

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

Ninguna

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>	Mediante un vector lentiviral haciendo que las células T expresen CD19CAR y RQR8
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)	<input checked="" type="checkbox"/>	

Se emplean igualmente nucleasas efectoras tipo activador de transcripción TALEN que reconocen y cortan las secuencias correspondientes para la inactivación de los genes de CD52 y TCR $\alpha\beta$.

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

<ul style="list-style-type: none">* La expresión de CD19CAR permitirá a las células UCART19 reconocer a las células B; tanto a las células tumorales como a las células benignas que expresan ambas CD19 para poder erradicarlas* RQR8 se usa como un mecanismo de seguridad, ya que éste conlleva a la expresión del mimotopo CD20 en la superficie celular y por ello hace que la célula sea susceptible de poder ser destruida mediante rituximab (anticuerpo anti-CD20)* Eliminación de TCR$\alpha\beta$ con el fin de prevenir el reconocimiento mediado por TCR de los antígenos HLA del huésped lo que podría producir la enfermedad de injerto contra huésped* Ausencia de CD52 lo que permite el uso de UCART19 en pacientes recientemente tratados o tratados con alemtuzumab, un anticuerpo anti-CD52
--

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"/> vector lentiviral auto-inactivante de tercera generación
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquese):	
b) Identidad del vector: Vector lentiviral auto-inactivante (SIN) de tercera generación compuesto por 4 plásmidos, derivado del HIV-1 deficiente para la replicación.	

<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector: Vector VSG-G (proteína G del virus de la estomatitis vesicular) pseudotipado con tropismo amplio de la célula huésped con capacidad de transducción en diferentes células mamíferas.</p>	
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense) <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Tras la transducción del vector, las células T expresan CD19CAR y RQR8 en su superficie celular. Esta expresión en la superficie celular puede ser identificada mediante análisis por citometría de flujo.</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p>	
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>Vector lentiviral de tercera generación derivado de HIV-1 deficiente para la replicación, y auto-inactivante. El vector está formado por un sistema de paquete lentiviral de 4 plásmidos: Se emplea la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) para la envoltura viral. Gag/Pol y Rev del HIV-1 se emplean para su función de empaquetamiento.</p>	
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense) <input checked="" type="checkbox"/> Transducción</p>	

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación? **No aplica**

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El CD19CAR seleccionado para su uso en las UCART19 combina un fragmento variable de cadena simple (scFv) derivado del hibridoma CD19 4G7 murino antihumano, una secuencia de tipo bisagra CD8, un segmento transmembrana y una cola citoplásmica compuesta por un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio de señalización CD3zeta. El casete del vector lentiviral que conduce la expresión de CD19CAR ha sido diseñada para co-expresar RQR8 (mediante un conector de péptido 2A) bajo el control de un promotor del factor de elongación 1 alfa (EF1α).</p>

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:		
Nombre	Origen	función
Promotor EF1 <input type="checkbox"/>	Eucariota	Lleva a cabo la transcripción genética
RQR8	Sintético	Combina los epítomos CD34 y CD20, es por ello un marcador de superficie y ligando suicida; su presencia hace que el OMG pueda ser destruido por medio del agente rituximab
2A	Virus de la fiebre aftosa	Péptido conector de auto-escisión 2A conector que conduce la expresión de CD19CAR y RQR8
CD19-scFv	Murino	Receptor que identifica CD19
Stalk/TM CD18	Humano	Señalización intracelular de las células UCART19
4-1BB	Humano	Señalización intracelular de las células UCART19
Zeta	Humano	Señalización intracelular de las células UCART19 y de la activación de las células T

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
Ver apartado 6 b)

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

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Lentivirus
iv) Especie: HIV-1

v) Subespecie: Humano
vi) Cepa:
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 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:	
El vector lentiviral de tercera generación en un derivado del VIH-1. El VIH-1 “wild type” está clasificado como un organismo patogénico, sin embargo el vector lentiviral deficiente en la replicación empleado para la transducción de las células T no es patogénico y el OMG (células UCART19) es solamente liberado por el fabricante tras no haber detectado presencia de lentivirus competente para la replicación como resultado de los análisis correspondientes previos a la liberación	

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Las secuencias transgénicas de CD19CAR/RQR8 son integradas en las células T de forma estable Además se han llevado a cabo estudios in vitro para testar la estabilidad genética relativa al proceso simultaneo de supresión de los genes de TRAC y CD52 mediante los TALEN® con el fin de poder garantizarla; en general el OMG se considera genéticamente estable.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?	humanos animales plantas otros	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
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		
Posibles riesgos identificados y evaluados como poco probables :		
<ol style="list-style-type: none"> Unión invitro entre el fragmento variable de cadena simple (scFv) CD19 4G7 murino antihumano con el antígeno diana expresado en las células normales así como la unión a un antígeno diferente al diana la estabilidad genética in-vitro relativa al proceso simultaneo de supresión de los genes de TRAC y CD52 mediante los TALEN® Potencial in-vivo para que las células T expresen TCRαβ residual y puedan inducir reacciones de tipo enfermedad de injerto contra huesped tras la administración de las CART19 El riesgo teórico de transformación celular relacionado con el uso del supresor genético TALEN® o del vector lentiviral que implica una potencial tumorigenicidad. 		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: No aplica
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Las células UCART19 se identificaran y monitorizarán en la sangre y aspirado medular de los pacientes mediante qPCR a lo largo del estudio.

F. Información sobre la liberación

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

Las células UCART19 (OMG) están destinadas a ser administradas a los pacientes reclutados, por perfusión intravenosa en las instalaciones del hospital en el marco del protocolo del estudio clínico, cuyo promotor es Servier. Se trata del estudio de Fase I de primera administración en seres humanos, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la capacidad del UCART19 para inducir una remisión molecular en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B recurrente/refractaria.

Los objetivos de este estudio son :

- Objetivo principal: Evaluar la seguridad de UCART19 en pacientes pediátricos con LLA-B recurrente o refractaria.
- Objetivo secundario: Evaluar la capacidad de UCART19 de conseguir una remisión completa molecular el D28.

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): En España el estudio se llevará a cabo en el Hospital San Juan de Dios de Barcelona. Las células UCART19 se transportarán directamente desde fabricante al banco de sangre y células del hospital y serán almacenadas en un tanque de nitrógeno líquido en estado gaseoso hasta su administración al paciente.
b) Área del lugar (m ²): La Administración de las células UCART19 (OMG) tendrá lugar en una habitación del hospital. (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 aplica.
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: La cantidad dependerá del número de pacientes que sigan el tratamiento con las células UCART19, de su peso corporal (la dosis a administrar depende del peso corporal) y del número de perfusiones de UCART19 que se realicen (por paciente un mínimo de 1 y un máximo de 3, según el criterio de investigador). Podrán encontrar abajo una tabla que incluye las dosis mínimas y máximas que podrían ser empleadas en función del peso. UCART19 se utiliza en viales, y 1 vial = 2×10^7 células humanas genéticamente modificadas / ml.
--

Peso (Kg)		Número de viales	Dosis mín. de células UCART19/Kg	Dosis máx. de células UCART19/Kg
≥ 8.8	<18	1	1.11 x 10 ⁶	2.27 x 10 ⁶
≥ 18	<27	2	1.48 x 10 ⁶	2.22 x 10 ⁶
≥ 27	<53	3	1.13 x 10 ⁶	2.22 x 10 ⁶
≥ 53	<71	4	1.13 x 10 ⁶	1.51 x 10 ⁶

b) Duración de la operación:
Ver apartado A.1
El tiempo entre la descongelación de las células y su posterior administración a los pacientes del estudio (hasta el fin de la Administración) incluirá unos 90 minutos aproximadamente.

c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:
Tanto el BSC (banco de sangre y células) donde se guardan los tanques de nitrógeno líquido que almacenan las células UCART19 como la habitación del paciente donde se prepara la perfusión de las células UCART19 están equipados con un kit de manejo de derrames que incluye un material absorbente para recoger las células que pudieran salirse del vial o de la jeringa. El kit contiene también material viricida y un manual de instrucciones para recoger, limpiar y eliminar los posibles residuos del derrame accidental. Todo ello está aprobado por el Comité de Seguridad del hospital.

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

Las células UCART19 llegan genéticamente modificadas al hospital en crioviales sellados. No se realiza ninguna modificación más en el hospital.
Los crioviales de UCART19 se almacenan en el hospital en un tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa en las condiciones adecuadas, en el BSC del hospital, que se encuentra en el Laboratorio clínico del mismo.
Antes de ser administrados a los pacientes, los viales se descongelan en el BSC y posteriormente un técnico de BSC con experiencia los lleva a la habitación del paciente en el Servicio de Oncología del hospital, donde unas enfermeras con experiencia aspiran el líquido con las células en suspensión de los viales y lo introducen en una jeringa desechable para inyección intravenosa junto a la cama del paciente. Entonces las células se perfunden al paciente directamente por vía intravenosa. El investigador principal y su equipo estarán vigilando muy estrechamente al paciente.

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 se ha reportado efecto alguno sobre la salud humana y medioambiental con este OMG en los centros que ya han participado en estudios clínicos con UCART19.

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

Las células UCART19 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio

1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): seres humanos
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)

El OMG (células UCART19) identificará, apuntará y destruirá las células que expresan CD19, cuando se administre a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B, en las instalaciones del hospital.

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

No se espera ninguna.

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.

5. 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.

No aplica: las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio.

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: Improbable; las células T humanas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano/laboratorio y no se ha detectado presencia de lentivirus competente para la replicación en los viales que contienen las UCART19.
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 ningún estudio.

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

Ninguno.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Los análisis exploratorios contienen medidas de la expansión, distribución y permanencia del UCART19 en la sangre, médula ósea, ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo (si se han realizado las extracciones). También se tomarán muestras de sangre para verificar la ausencia de capacidad de replicarse del vector lentiviral (o lentivirus competente para la replicación). Además los pacientes que reciban el OMG (células UCART19) serán seguidos durante 15 años

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplica.

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

No aplica.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplica.

5. Duración del seguimiento

Para la duración del ensayo clínico 12 meses, a los que se añaden 15 años de seguimiento (en otro estudio clínico diferente: CL1-068587-003) para evaluar la seguridad.

6. Frecuencia del seguimiento

Se evaluará la expansión y persistencia de las células UCART19 en sangre, médula espinal, ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo (en los casos en los que se hayan recogido estas muestras biológicas); estos exámenes se harán siguiendo lo establecido en los dos protocolos de ensayo clínico aprobados; más frecuentemente durante los dos primeros años que siguen a la administración de las células UCART19, y después se llevarán a cabo anualmente hasta completar los 15 años de seguimiento.

Así mismo se evaluará en sangre la ausencia de lentivirus competente para la replicación; de la misma manera esto se hará más frecuentemente en los dos años que siguen a la administración de las UCART19 y después de forma anual hasta completar los 15 años de seguimiento.

Habrán muestras basales pre-tratamiento en todos los casos (excepto para la de aspirado de ganglio linfático y líquido cefalorraquídeo) para la comparativa.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las células modificadas genéticamente ex vivo serán enviadas al hospital para su administración a los pacientes. Las medidas de contención en el hospital se ajustan al dictamen de su comité de bioseguridad.

Las células se perfunden al paciente directamente por vía intravenosa.

El BSC y la habitación del paciente están equipados con un kit de manejo de derrames que incluye un material absorbente para recoger las células que pudieran salirse del vial o de la jeringa. El kit contiene también material viricida y un manual de instrucciones para recoger, limpiar y eliminar los posibles residuos del derrame accidental. Todo ello lo proporciona el hospital y está aprobado por el Comité de Seguridad del mismo.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No aplica

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se tratará de todos los materiales y viales de producto usados durante la preparación de la perfusión y durante la administración de las células UCART19 (guantes desechables, viales, jeringa, agujas y catéteres intravenosos, material absorbente, etc...).

3(b) Tratamiento de residuos

Tras la perfusión del UCART19 y su consiguiente administración a los pacientes, las células UCART19 o cualquier otro material que haya podido estar en contacto con ellas (guantes desechables, viales, jeringa, aguja y catéter intravenoso, material absorbente, etc...) se recogerá en contenedores de residuos sanitarios de grado III (*) que estarán disponibles tanto en la habitación del paciente como en el BSC. Estos contenedores de residuos serán recogidos por una empresa externa llamada Consensur, responsable de la destrucción de los residuos del hospital.

El trasvase de las células desde el vial a la jeringa lo realizan enfermeras experimentadas y la perfusión al paciente sólo la lleva a cabo personal formado y con experiencia. Estas son las únicas fases en las que puede haber contacto directo con el OMG, en caso de lesión accidental con la aguja o derrame accidental.

El personal sanitario llevará puestas prendas de protección (gafas, guantes, batas desechables, mascarillas del personal médico).

En caso de derrame accidental, se utilizará el kit de manejo de derrames siguiendo el manual de instrucciones; recogida, limpieza y eliminación de posibles residuos.

() contenedores para residuos altamente infecciosos que requieren eliminación por incineración*

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

El empaquetado doble para el transporte interno y los procedimientos de administración de seguridad evitarán un posible derrame accidental. Si a pesar de esas medidas, se derrama parte del producto, se usará un kit para el manejo de derrames que incluye un material absorbente para recoger lo que se haya derramado, más un material viricida con un manual de instrucciones para recoger, limpiar y eliminar los posibles residuos del derrame accidental. Esto está aprobado por el Comité de Bioseguridad del Hospital.

El derrame accidental puede excluirse si se siguen estos procedimientos. Además las células UCART19 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio.

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

Ver apartado J.1

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 ya que las células UCART19 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio

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

Dado que el modelo animal no puede predecir con precisión los riesgos de seguridad, se evaluará durante los estudios clínicos (ensayo que incluye la administración de las células UCART12 y el de seguimiento durante 15 años) los niveles de producción de citoquinas y la proliferación de células UCART19 así como el perfil de persistencia de las mismas. En caso de producirse un acontecimiento adverso, se gestionará de acuerdo con la literatura más reciente (Davila, 2014; Lee, 2014; Maude, 2014b).

La inmunoterapia eficaz basada en CARCD19 se ha asociado con reacciones adversas graves como fiebre, hipotensión, disnea, disfunción cardíaca, embotamiento que pueden requerir tratamiento con cuidados intensivos. En consecuencia, los pacientes deteriorados o que sufran enfermedades cardíacas o hepáticas y otras comorbilidades pueden ser particularmente vulnerables a las toxicidades del UCART19 mencionadas anteriormente. Para mitigar estos riesgos, se controlará a los pacientes muy estrechamente tras la administración de las células UCART19 para poder gestionar los acontecimientos adversos y/o síndrome de lisis tumoral de acuerdo con los métodos más actualizados (Davila, 2014; Lee, 2014; Maude, 2014b).

No se ha determinado la seguridad y la eficacia del UCART19 durante el embarazo por lo que deberá excluirse de los estudios con UCART19 a las mujeres en edad

fértil, a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces. No se sabe si UCART19 pasa a la leche materna, con lo que no deberá usarse UCART19 en madres lactantes.

Se previene la auto-inyección o administración accidental por parte del personal médico mediante técnicas de manipulación de seguridad y formación del personal especializado; si a pesar de estas medidas esto ocurriese, deben seguirse las medidas de primeros auxilios, que incluyen entre otras cosas:

- En caso de contacto con la piel: lavar inmediatamente con abundante agua y jabón. Informar al coordinador del estudio.
- En caso de contacto con los ojos: enjuague los ojos inmediatamente con agua durante 10-15 minutos. Informar al coordinador del estudio.
- Si entrara en la boca: evite tragar, enjuague la boca con abundante agua.
- En caso de inyección: déjelo sangrar, limpie la herida y aplique un desinfectante para la piel (por ejemplo, solución de Povidona iodada al 10%, como Betadine). Informe al coordinador del estudio de inmediato.

El personal médico que a través de inyección accidental haya sido expuesto a pequeñas cantidades de UCART19, eliminará las células a través de su propio sistema inmune y no tendrá reacciones adversas aparte de la reacción inmune normal. Por lo tanto, no se esperan consecuencias negativas duraderas.

En cuanto a los planes de protección del medio ambiente, no aplicaría; ya que las células UCART19 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o del laboratorio