

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/20/12
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10 marzo 2020
d) Título del proyecto:	Terapia génica para la deficiencia de adhesión leucocitaria Tipo I (LAD-I): Ensayo clínico en Fase I/II para evaluar la seguridad y la eficacia de la infusión de células madre hematopoyéticas autólogas transducidas con un vector lentiviral que codifica el gen <i>ITGB2</i> .
e) Período propuesto para la liberación:	Abril 2020 - Octubre 2022

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Rocket Pharmaceuticals, Inc.
-------------------------------------	------------------------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input checked="" type="checkbox"/> Células CD34+ autólogas modificadas genéticamente
	- 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)		
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>El OMG son células madre hematopoyéticas (CD34+) humanas de pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) (<i>Homo sapiens sapiens</i>) transducidas con un vector lentiviral (VL) autoinactivante (SIN), Chim-CD18-WPRE VL, que contiene el gen <i>ITGB2</i>, que codifica para el receptor humano CD18 (subunidad beta de la integrina β_2).</p>		
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>La transducción de las células CD34+ hematopoyéticas de pacientes con LAD-I se realizará con el vector SIN (autoinactivante; sin capacidad de autoreplicación) Chim-CD18-WPRE VL, como se describió en la solicitud anteriormente aprobada B/ES/17/14. La producción del sobrenadante lentiviral Chim-CD18-WPRE se realizará mediante un sistema de producción de tercera generación, en donde los genes virales accesorios han sido eliminados del vector de transferencia y se aportan durante la producción en 3 plásmidos diferentes. Además, la región 3'LTR del VL se ha modificado para convertirlo en un vector lentiviral autoinactivante.</p> <p>El productor de los plásmidos almacena, amplifica y desarrolla todos los controles de calidad aplicables a los plásmidos de transferencia y accesorios. La estabilidad genética de cada plásmido se comprueba en cada nueva producción de plásmidos. La compañía productora del vector lentiviral, también desarrolla todos los controles de calidad apropiados a cada producción del vector lentiviral, incluyendo análisis de RCL (virus competentes para replicación).</p> <p>Adicionalmente, la estabilidad genética de la integración del VL Chim-CD18-WPRE en las células CD34+ será estudiada mediante PCR cuantitativa (qPCR o ddPCR) tras la transducción de las células CD34+.</p> <p>La estabilidad genética es muy alta, una vez que el VL SIN se ha integrado en el genoma de las células hematopoyéticas CD34+. El promotor interno Chim dirige la expresión del gen <i>ITGB2</i>, y una vez transducidas, las células CD34+ así como las células hematopoyéticas derivadas de éstas, expresarán la proteína CD18 que corregirá el defecto de adhesión en las células de pacientes de LAD-I.</p> <p>Solo en casos aislados puede ocurrir silenciamiento del vector por metilaciones en regiones promotoras. Si la integración ocurre en zonas del genoma con poca transcripción, podrían ocurrir fenómenos de silenciamiento o de expresión baja. Sin embargo, el posible silenciamiento del vector en algunas células puede considerarse despreciable teniendo en cuenta que se infundirán un alto número de células transducidas y la mayoría tendrán una expresión estable del transgén.</p>		

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: GB	

5. Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

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

El impacto medioambiental esperado por la liberación del OMG (células hematopoyéticas CD34+ de pacientes transducidas con el vector Chim-CD18-WPRE VL) es muy bajo. El OMG se fabrica de manera segura, las células CD34+ son transducidas *ex vivo* en una instalación que cumple las Normas de Correcta Fabricación (NCF o GMP, por sus siglas en inglés *Good Manufacturing Practices*). Después el producto celular es transportado y manipulado para su infusión (administración intravenosa) en el paciente en el hospital. Una vez completada la infusión, la bolsa del producto celular, así como todos los materiales empleados para su administración, se eliminarán como residuos biopeligrosos, de acuerdo con los procedimientos de trabajo del hospital para su destrucción. Así, los riesgos de liberación al medio ambiente son muy limitados y están controlados en todas las fases del proceso.

Adicionalmente, tanto el VL terapéutico como las células CD34+ transducidas tienen unas características biológicas que impiden su multiplicación y/o diseminación fuera del paciente infundido con las células transducidas. El VL y las células CD34+ transducidas no pueden sobrevivir fuera del individuo. La proliferación de las células CD34+ transducidas solo ocurrirá en el paciente para reconstituir su hematopoyesis y estas células no podrán multiplicarse fuera del paciente (células autólogas). No existen ecosistemas en los que se puede diseminar el OMG. No hay modificación genética de células germinales del paciente, por lo que no se puede transmitir ninguna modificación genética.

No pueden existir interacciones del OMG con otros organismos ajenos. El VL utilizado deriva del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Se sabe que solo en el caso de que exista infección por VIH en el paciente, podría existir una

posibilidad de recombinación entre secuencias del vector lentiviral con secuencias del virus salvaje. Por ello, en el ensayo clínico, los pacientes receptores del OMG deben someterse a análisis y deben estar libres de VIH. Una infección demostrada por VIH constituye un criterio de exclusión y los pacientes VIH positivos no podrán participar en el ensayo. De esta manera, la posibilidad de recombinación entre el vector y los virus salvajes queda anulada. En ninguno de los múltiples ensayos clínicos con este tipo de vectores se ha descrito la recombinación de los vectores terapéuticos para generar lentivirus competentes para la replicación (RCLs).

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Orden: Primates Familia: 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: Ser humano

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí	<input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? No aplica	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? No aplica	
Sí <input 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 radicales 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:
El hábitat natural del organismo receptor (*Homo sapiens sapiens*, ser humano) es el ámbito rural o urbano propio del paciente.

5. a) Técnicas de detección

No aplica

5. b) Técnicas de identificación

No aplica

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.		
No aplica.		

Ensayo clínico en Fase I para evaluar la seguridad y la eficacia de la infusión de células madre hematopoyéticas autólogas transducidas con un vector lentiviral que codifica el gen *ITGB2*".

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El OMG son células hematopoyéticas CD34+ de pacientes con deficiencia en adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) transducidas con el VL Chim-CD18-WPRE, con el fin de corregir el déficit de adhesión de los neutrófilos en estos pacientes.

La deficiencia en adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) es una inmunodeficiencia primaria (PID) rara autosómica, causada por una expresión deficiente de integrinas $\beta 2$ en la superficie celular (en particular, la subunidad común de las integrinas $\beta 2$, CD18). Los neutrófilos, cuya adhesión al endotelio depende en gran medida de la expresión de la integrina CD18, no son capaces de adherirse al endotelio inflamado. Los defectos en la adhesión de los neutrófilos son la anomalía funcional que subyace al fenotipo clínico de los pacientes de LAD-I. Los pacientes de LAD-I experimentan infecciones recurrentes y potencialmente mortales en la piel, mucosas, tractos digestivo y respiratorio, que frecuentemente no se resuelven y se necrosan, desencadenando una bacteriemia secundaria. La gravedad de la LAD-I está principalmente relacionada con el grado de deficiencia de CD18, con una mortalidad estimada del 75% a la edad de 2 años en paciente severos.

Las células CD34+ se recogerán de los pacientes de LAD-I y se transducirán ex vivo con el VL. El vector terapéutico se integrará en el genoma celular y el gen *ITGB2* se expresará constitutivamente para generar la proteína terapéutica CD18. Las células CD34+ del paciente modificadas genéticamente serán infundidas de nuevo en el paciente de manera autóloga. Tras la infusión, las células CD34+ corregidas podrán injertar y reconstituir el sistema hematopoyético del paciente y dar lugar a todos los tipos celulares sanguíneos. Así, la proteína terapéutica CD18 se expresará en todas las células sanguíneas derivadas.

En particular, la expresión de CD18 corregirá el defecto de adhesión en las células del linaje mieloide y permitirá a las células migrar a los sitios de infección. La susceptibilidad de los pacientes a desarrollar infecciones se verá muy disminuida y su estado de salud y supervivencia mejorará.

Las células madre hematopoyéticas modificadas con un VL que contiene el gen CD18 para el tratamiento de LAD-I ha recibido la designación de medicamento huérfano (EMA EU/3/16/1753 y FDA DRU-2016-5430).

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

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

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

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

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

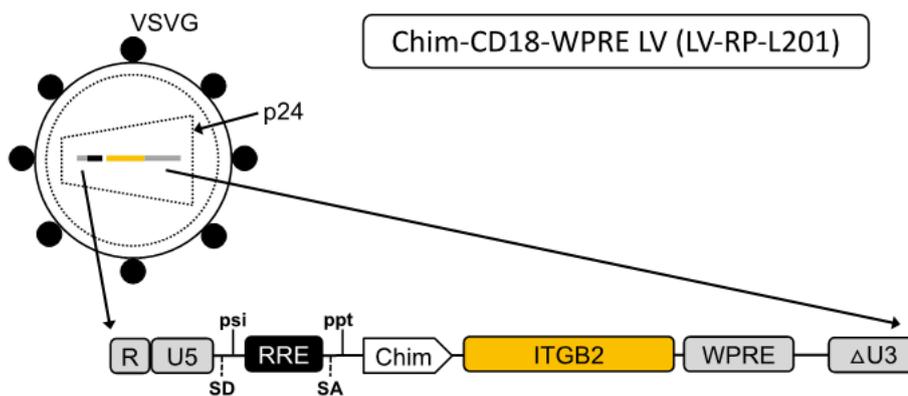
a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifiquense):	

b) Identidad del vector:

El Chim-CD18-WPRE LV portador del gen *ITGB2* es un vector lentiviral basado en el lentivirus HIV-1 al cual se le han eliminado los genes accesorios, y los genes reguladores y de la envuelta han sido modificados. Son virus defectivos en replicación, por lo que la formación de virus salvajes o de virus competentes en replicación (RCLs) es extremadamente baja.

Estos vectores se producen mediante cotransfección de 4 plásmidos en células HEK293T: vector de transferencia (Chim-CD18-WPRE), y vectores empaquetadores (HIV-rev, gag-pol y el de la glicoproteína G de la envuelta del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G)).

Figura 1 Esquema del genoma del virus Chim-CD18-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. Sin embargo, como la manipulación del vector se realizará en un laboratorio de nivel de bioseguridad 2 y las células serán transducidas *ex vivo*, no podrá producirse 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) Si

Se ha incorporado una secuencia para la selección que cumple con la normativa de las agencias regulatorias (EMA/FDA) en el plásmido de transferencia. Esta secuencia está diseñada para mejorar la producción lentiviral, pero no se integra en las células diana, por lo que las células transducidas no expresarán esta secuencia.

El vector expresa el gen *ITGB2* (proteína hCD18) que se puede identificar o detectar por PCR, RT-PCR o citometría de flujo.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

No aplica.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El plásmido de expresión está construido sobre el pUC19 (plásmido de la Universidad de California) y tiene un tamaño de 9.996 bp. Desde el plásmido, en células eucariotas, se transcribe el ARNm de 6.539 kb. En cada vector se encapsidan 2 moléculas de RNA idénticas que se retro-transcriben durante la infección en un ADN.

Los fragmentos constituyentes de estas moléculas se pueden ver en la Figura 1, y son los siguientes:

- R: componente “R” de la terminación larga repetida (LTR)
- U5: Componente “U5” del LTR
- SD: Donador de splicing.
- SA: Aceptor de splicing.
- psi: Señal de empaquetamiento
- RRE: Elemento de respuesta a la secuencia Rev
- ppt: fragmento central de polipurina.
- Chim: promotor interno que dirige la expresión mieloide del gen de interés.
- *ITGB2*: cDNA que codifica para la proteína CD18.
- WPRE (mutado): Elemento regulador del virus de la marmota (Woodchuck pre-regulatory element). Estabiliza el mRNA y mejora la expresión del transgén. En este caso, está mutado para mejorar la seguridad y eficacia de la secuencia.
- ΔU3: Región U3 transcripcionalmente inactiva del LTR

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 <i>ex vivo</i> | |

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:

- 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, representado en la Figura 2.

Figura 2 Esquema de la secuencia final del provirus integrado en el genoma de la célula.



- ΔU3: Región U3 transcripcionalmente inactiva del LTR
- R: componente “R” de la terminación larga repetida (LTR)
- U5: Componente “U5” del LTR
- SD: Donador de splicing.
- SA: Aceptor de splicing.
- psi: Señal de empaquetamiento
- RRE: Elemento de respuesta a la secuencia Rev
- ppt: fragmento central de polipurina.
- Chim: promotor interno que dirige la expresión mieloide del gen de interés.
- *ITGB2*: cDNA que codifica para la proteína CD18.
- WPRE (mutated): Elemento regulador del virus de la marmota (Woodchuck pre-regulatory element). Estabiliza el mRNA y mejora la expresión del transgén. En este caso, está mutado para mejorar la seguridad y eficacia de la secuencia.
- ΔU3: Región U3 transcripcionalmente inactiva del LTR
- R: componente “R” de la terminación larga repetida (LTR)
- U5: Componente “U5” del LTR

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

- R: Lentivirus (HIV-1).
- U5: Lentivirus (HIV-1).
- Δ U3: Lentivirus (HIV-1).
- SD: Lentivirus (HIV-1).
- SA: Lentivirus (HIV-1).
- psi: Lentivirus (HIV-1).
- RRE: Lentivirus (HIV-1).
- ppt: Lentivirus (HIV-1).
- Chim: Human (laboratory).
- *ITGB2*: Human.
- WPRE (mutated): Woodchuck hepatitis virus.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

- **LTR en 5'**: *Long Terminal Repeat* (secuencia derivada del lentivirus). Las LTR se forman por la fusión de las regiones $\Delta U3-R-U5$ que se produce tras la retro-transcripción del vector y antes de su integración. Para poder sintetizar el ARN mensajero eficientemente se incorporó la secuencia promotor/enhancer del Citomegalovirus (CMV IE-I avg) en 3' de la secuencia RU5 en el plásmido de transferencia, de manera que este potente promotor dirija la expresión del ARN que se empaquetará en las cápsidas con capacidad infectiva durante la producción del sobrenadante lentiviral. Esta secuencia promotora, debido al mecanismo de integración en el ADN huésped de los vectores retrovirales, nunca formará parte del provirus integrado (Figura 2).

- **LTR en 3'**: Las LTR se forman por la fusión de las regiones $\Delta U3-R-U5$ que se produce tras la retro-transcripción del vector y antes de su integración. La LTR en 5' original del virus VIH-1 fue mutada eliminando 400 pares de bases (-418 to -18) de la región promotor/enhancer U3 ($\Delta U3$) por lo que la LTR resultante no es capaz de inducir la expresión de genes ni en el plásmido ni en el provirus integrado tras la retro-transcripción. Esta secuencia, debido al mecanismo de integración en el genoma huésped de los vectores retrovirales, si formará parte de la secuencia del provirus integrado (Figura 2), por lo que el virus será incapaz de formar nuevas partículas infectivas: es un vector auto-inactivante o SIN (del inglés, self-inactivating vector).

- **SD**: *Splice Donor* o donador de *splicing*. La presencia de señales de procesamiento post/transcripcional mejora los títulos al reducir la degradación del ARN. Existe un SD dentro de la Secuencia Psi.

- **SA**: *Splice Acceptor* o aceptor de *splicing*. La presencia de señales de procesamiento post/transcripcional mejora los títulos al reducir la degradación del ARN.

- **psi**: 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, que facilita el transporte del genoma viral al núcleo para su integración.

- **Chim**: promotor interno que dirige la expresión mieloide de los genes de interés. El promotor Chimera es el resultado de la fusión de las regiones promotoras de los genes *CTSG* y *cFES*. El gen *CTSG* codifica para la proteína Catepsina G que es una serin proteasa específica de neutrófilos. El gen *cFES* codifica para la proteína tirosina quinasa Fes/Fps expresada también por neutrófilos y macrófagos. En esta fusión de regiones promotoras *CTSG-cFES* se ha eliminado la caja TATA de la región promotora de *CTSG* para que la expresión venga dirigida sólo por la región promotora del gen *cFES*.

- **ITGB2**: cADN de la proteína CD18 codificada por el gen *ITGB2* que se encuentra localizado en el locus 21q22.3.

- **Wpre***, **mutated**: (del inglés, *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.

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): Primate
ii) Familia (plantas): Hominidae/Retroviridae
iii) Género: Homo/Lentivirus
iv) Especie: Homo sapiens/Lentivirus VIH-1
v) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa: <i>HIV-1</i>
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano y lentivirus VIH-1.

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

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

a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí	<input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
		No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
Según el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos 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. Por ello, los vectores lentivirales requieren un nivel de contención 2 para su manipulación.	
Por otro lado, las células CD34+ que se modifican genéticamente con el vector lentiviral se manipulan en un nivel de contención 2. Sin embargo, una vez envasado el medicamento terapéutico y dado que el LV está integrado en el genoma, no existen RCLs y las células se infunden directamente al paciente, no es necesario un nivel de contención especial para su infusión.	

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

La estabilidad genética es muy alta una vez que el vector se ha integrado en el genoma de la célula CD34+. El promotor Chim interno dirige la expresión de la proteína hCD18 y corregirá el defecto genético en las células transducidas.

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 humanos siguientes?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <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 II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

No habrá ni infectividad ni propagación de los vectores lentivirales auto-inactivantes (VL-SIN) en el marco del ensayo clínico. Debido a la envuelta, el LV puede transducir múltiples tipo celulares. Sin embargo, debido a que la transducción de las células CD34+ será *ex vivo* y que las células transducidas serán infundidas en el paciente, no habrá posibilidad de que otras células se infecten durante el desarrollo del ensayo clínico. La integración del vector en la célula diana no activará virus latentes y no podrá colonizar otros organismos. En ningún caso el OMG es patogénico o dañino.

Como en el resto de los protocolos de transducción *ex vivo* realizados con células CD34+, el producto celular sometido al proceso de transducción será lavado con el medio de infusión en el paciente. Muchos reactivos ya se han incluido en el medio de transducción utilizado para la terapia génica de otras enfermedades tales como X1-SCID, ADA-SCID, beta-talasemia o adrenoleucodistrofia. En ninguno de ellos se han observado efectos asociados a la infusión del producto celular. Según lo previsto, las dosis residuales de algunos reactivos no habrán de generar ni efectos terapéuticos, ni efectos tóxicos.

No se considera que la infusión de partículas lentivirales residuales presentes en el medio de infusión vaya a transducir células del paciente ya que estudios previos han demostrado que el complemento inactiva la envuelta VSV-G utilizada para el empaquetamiento de nuestro vector terapéutico. En ese aspecto, en presencia del sistema del complemento, la eficacia de transducción se reduce 95 veces en células humanas *in vivo*. Los lavados sucesivos después de la transducción de las células CD34+, aseguran una reducción de más de 4 unidades logarítmicas de la concentración inicial de partículas virales en el medio de transducción al producto final de infusión, apoyando así el hecho de que el número de partículas virales en el producto final es despreciable.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La detección se realiza mediante técnicas de biología molecular (*Western blot*, PCR cuantitativa (qPCR, ddPCR) y qRT-PCR). Además, para identificar las células CD34+/CD18+ se utiliza la citometría de flujo y los marcadores CD34 y CD18 (anticuerpos monoclonales unidos a un fluorocromo).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se utilizan las mismas técnicas que las de detección: PCR a tiempo real (qPCR, ddPCR), RT-Q-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. El OMG está definido como las células hematopoyéticas CD34+ de pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) transducidas con el VL Chim-CD18-WPRE. El vector terapéutico se

integrará en el genoma celular y se expresará constitutivamente la proteína terapéutica hCD18 en las células CD34+ transducidas y en su progenie de células hematopoyéticas diferenciadas.

Estos progenitores hematopoyéticos modificados genéticamente serán infundidos en los propios pacientes LAD-I de los que se obtuvieron. Tras la infusión, estas CD34+ modificadas podrán reconstituir el sistema hematopoyético del paciente. La proteína terapéutica se expresará en todas las células sanguíneas derivadas, en particular, en el linaje mieloide, en donde la expresión de CD18 corregirá la deficiencia de adhesión leucocitaria y permitirá a las células migrar a los sitios de infección. Finalmente, la deficiencia de adhesión leucocitaria característica de estos pacientes se corregirá y la susceptibilidad a infecciones se reducirá notablemente.

No se prevé que el ensayo tenga ningún efecto sobre el medioambiente.

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

Sí <input 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): La liberación del OMG ocurrirá en el contexto del ensayo clínico que se desarrollará en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.
b) Área del lugar (m ²): No aplica. 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 dosis de células CD34+ depende de la colecta de células autólogas CD34+; la dosis mínima es 2×10^6 células CD34+ viables/kg peso corporal (dosis objetivo al
--

menos 4×10^6 células CD34+/kg). El método de administración es infusión intravenosa (IV).

Un máximo de 3 pacientes participará en el ensayo clínico en España.

b. Duración de la operación:

2 años y medio: aproximadamente 6 meses para el reclutamiento de pacientes y 2 años de seguimiento tras la infusión.

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 del OMG ya que la modificación de los progenitores hematopoyéticos se realizará ex vivo y estos no podrán sobrevivir fuera del nicho hematopoyético autólogo. Por ello, no se contemplan métodos especiales para evitar la propagación.

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

No aplica.

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

Datos previos de liberación de un OMG similar/análogo confirman que el material está libre de RCLs.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): Hominidae
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: ser humano

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

La interacción será la habitual de un trasplante de progenitores hematopoyéticos que se realizan de forma rutinaria en el hospital. Las células CD34⁺ transducidas anidarán en la médula ósea del paciente receptor y proliferarán hasta reconstituir la médula ósea y el sistema hematopoyético del paciente. Los estudios de biodistribución se realizaron para asegurar que no se produce transducción de otras células. No se ha observado virus competentes para la replicación (RCL) ni en los estudios de biodistribución ni en otros ensayos de terapia génica ex vivo usando VLS autoinactivantes (SIN).

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 para así eliminar la posibilidad de recombinación entre el VL y VIH naturales. La infección por VIH es un criterio de exclusión del ensayo y por ello, los pacientes que den positivo para VIH no serán candidatos para participar en el estudio.

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

No existe la posibilidad de que el OMG se extienda a otros ecosistemas debido al uso restringido que se hará del OMG en el marco del ensayo clínico.
El ensayo clínico se llevará a cabo en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

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

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

No habrá interacción del OMG con otros organismos. El VL deriva del HIV, así que teóricamente solo podrían existir recombinaciones entre secuencias residuales del vector lentiviral con secuencias del virus de tipo silvestre en el caso de que existiera infección del VIH en el paciente. Por ello, se descarta la participación en el ensayo de pacientes VIH positivos.

d) De otros organismos al OMG:

No aplica.

e) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

La única consecuencia y que sería muy poco probable es que pudiese ocurrir algún tipo de recombinación, hoy por hoy desconocida, entre el virus de tipo silvestre y las secuencias del vector lentiviral. Como se explica anteriormente, es muy improbable porque se realiza una prueba de VIH a los pacientes. Los pacientes que

sean VIH positivo serán excluidos del ensayo y no recibirán el producto celular en investigación (GMO).

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 aplica.

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

No aplica.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se hará un seguimiento inicial de los pacientes una vez infundidos con el OMG, los progenitores hematopoyéticos modificados genéticamente, durante 2 años para evaluar la seguridad.

Se obtendrán diferentes muestras, tanto de sangre periférica como de médula ósea, de los pacientes a partir del primer mes después de la infusión, para evaluar parámetros hematológicos (porcentajes de progenitores hematopoyéticos y diversos linajes sanguíneos) y cuantificar la presencia de OMG mediante PCR, una técnica altamente sensible y fiable que permite la amplificación y detección de las secuencias de interés. Así mismo, se realizará estudios de clonalidad para analizar el sitio de integración del vector lentiviral en el genoma celular, con el objetivo de identificar dominancia clonal debido a la modificación genética. En la médula ósea, se realizarán estudios de estabilidad citogenética.

Adicionalmente, se realizará un seguimiento a los pacientes en un protocolo adicional de seguimiento a largo plazo por un periodo total de 15 años tras la infusión (incluyendo el periodo del ensayo clínico).

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. Sin embargo, la presencia del material genético se podría demostrar/descartar por Q-PCR.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

El seguimiento inicial de los pacientes tras la infusión es de 2 años. Los pacientes serán monitorizados en un protocolo de seguimiento a largo plazo por un periodo total de 15 años tras la infusión (incluyendo el periodo del ensayo clínico).

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la infusión, se tomarán muestras de sangre en las semanas 4, 6, 8 y 10; y en los meses 3, 6, 9, 12, 18 y 24. Las muestras de médula ósea se tomarán a 1, 3, 12 y 24 meses post-infusión.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La liberación del producto final (OMG, células CD34⁺ transducidas) se realizará mediante infusión directa al paciente en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

en Madrid. Las células se recibirán en el hospital desde la planta de producción GMP en una bolsa de infusión sellada y criopreservadas en nitrógeno líquido. No es necesaria ninguna manipulación de las células de manera previa a la infusión, salvo la descongelación e inserción de los tubos y aguja para su infusión directa en el paciente. El lugar donde se dispone el producto para la infusión se descontaminará, antes y después de la administración, con una solución de desinfectante convencional.

Los pacientes permanecerán hospitalizados hasta que se demuestre la reconstitución hematopoyética (aproximadamente 1 mes). Los pacientes estarán hospitalizados en una zona de acceso restringido a personal autorizado, señalizada y a la que solo tendrá acceso el personal sanitario a cargo del paciente y las visitas autorizadas o cuidadores. Tras la infusión, se monitorizarán las constantes vitales ya que el paciente habrá recibido quimioterapia previa a la infusión para generar espacio en la médula ósea que permita el anidamiento de las células modificadas.

El personal estará formado para la manipulación del OMG así como para su administración siguiendo las normas adecuadas de bioseguridad (manipulación del producto, equipos y materiales utilizados, correcta eliminación de residuos, etc.). Cualquier residuo generado durante la actividad de manipulación de las células CD34⁺ transducidas o que haya podido estar en contacto con el producto debe ser depositado en contenedores especiales de bioseguridad e incinerado.

El personal debe utilizar ropa protectora, de acuerdo con 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 desinfectante.
- Las agujas y jeringas utilizadas deben ser desechadas en contenedores de bioseguridad.
- Después de quitarse los guantes, el personal debe lavarse las manos.

Administración de las células CD34⁺ transducidas al paciente:

- Los pacientes serán infundidos de acuerdo con los protocolos habituales del Departamento de Oncohematología pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús participante 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.

Procedimientos para seguir por el personal y los visitantes:

- El personal que se pinche con agujas que hayan tenido contacto con las células transducidas debe seguir los procedimientos estándar vigentes para este tipo de accidentes. Debe informar al departamento de seguridad laboral, así como a los investigadores responsables del estudio.

- Cualquier miembro del personal involucrado en el ensayo que se sienta mal debe informar al departamento de seguridad laboral, así como a los investigadores responsables del estudio.
- No se permitirán visitas de personas inmunodeprimidas, trasplantadas, en tratamiento con quimioterapia o corticoides, niños ni embarazadas.
- Sólo se admitirá un máximo de dos visitantes al mismo tiempo.

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 de trabajo para limpiar materiales biológicos usando siempre un desinfectante como lejía y desechando los residuos en contenedores de bioseguridad.
- Como medida preventiva, deben limpiarse y desinfectarse todas las superficies que hayan estado en contacto con las células transducidas.

Tratamiento de las muestras:

- El personal que maneje las muestras del paciente deberá llevar bata y guantes.
- Todas las superficies que hayan estado en contacto con el producto deberán ser desinfectadas.
- Los dispositivos como agujas y jeringas deberán depositarse en un contenedor de bioseguridad.
- Todas las muestras deben estar claramente etiquetadas con una etiqueta de bioseguridad.
- Todo el material residual deberá ser desinfectado con lejía como medida preventiva.

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 progenitores hematopoyéticos transducidos no pueden diseminarse fuera del organismo del paciente.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los tipos de residuos serán:

- Residuos generados durante la preparación y manipulación del producto final (células CD34+ transducidas con el vector lentiviral).
- Los residuos derivados de la infusión al paciente del OMG final (bolsa de infusión, tubos, agujas...).
- Los residuos derivados de la limpieza de las zonas de trabajo.

El volumen de residuos generados va a ser el habitual en un procedimiento de este tipo y no van a ser grandes volúmenes. Todos los residuos se eliminarán como residuos biopeligrosos. 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. Conforme a lo establecido en el Real Decreto 83/1999 por el que se regulan las actividades de producción y gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid (B.O.C.M. 163), se clasifican los residuos en:

- Clase I y II. Los materiales son inactivados (líquidos mediante desinfectantes y sólidos por autoclavado) y eliminados conforme a lo establecido.
- Clase III. Los residuos son gestionados por la empresa CONSENUR, registrada y autorizada a tal fin, de acuerdo con lo establecido en el citado Real Decreto.

Cualquier material que entre en contacto con el OMG, ya sean residuos sólidos (como batas, mascarillas, etc) como líquidos, se eliminarán como residuos de clase III. A las superficies que sea pertinente se les aplicará un desinfectante adecuado. Todos los demás residuos (vendas, torundas, etc.) se incinerarán en el centro hospitalario de la misma forma que los residuos clínicos habituales.

El OMG está formulado para cada paciente y se infunde en su totalidad en una sola infusión intravenosa. Los restos que puedan quedar en bolsas o tubuladuras se eliminarán con estos materiales de acuerdo con los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos biopeligrosos de clase III.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

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

Los pacientes permanecerán hospitalizados aproximadamente 1 mes o hasta que se demuestre la reconstitución hematopoyética. Sin embargo, los pacientes pueden permanecer mas tiempo en el hospital si es necesario, de acuerdo con los protocolos habituales del centro para los trasplantes de células hematopoyéticas con acondicionamiento previo.

En el caso de liberación accidental, se llevarán a cabo las siguientes medidas preventivas:

- Aislar la zona de derrame; absorber la solución derramada con toallas desechables de papel u otro tipo de material absorbente. Se tratará la zona con lejía al 5%, 0,5% solución de hidróxido de sodio o una solución de desinfectante y se recogerá el material con toallas desechables adicionales.
- Al término de la limpieza, todos los materiales contaminados deben ser desechados de manera adecuada como residuos biopeligrosos en contenedores específicos debidamente etiquetados. Finalmente, el personal debe quitarse los guantes y lavarse las manos cuidadosamente con jabón y agua limpia.

4. 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 y los procedimientos de trabajo marcados por el centro.
- Deben limpiarse y desinfectarse todas las superficies que hayan sido contaminadas.

5. 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.

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

El seguimiento inicial de los pacientes en el ensayo clínico tras la infusión de las células transducidas es de 2 años. Los pacientes serán monitorizados en un protocolo de seguimiento a largo plazo por un periodo total de 15 años tras la infusión (incluyendo el periodo del ensayo clínico) para evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento. Debido a las razones anteriormente expuestas, no se considerará necesario el desarrollo de planes específicos para proteger el medio ambiente.