

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/23/07
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10 Feb 2023
d) Título del proyecto:	Estudio en fase 1/2, sin enmascaramiento y con un solo grupo para evaluar la seguridad, eficacia y cinética celular/farmacodinámica del ALLO-501A, tratamiento alogénico anti-CD19 con linfocitos T CAR, y el ALLO-647, anticuerpo monoclonal anti-CD52, en sujetos con linfoma de células B grandes recidivante o resistente al tratamiento.
e) Período propuesto para la liberación:	18 Julio 2023-30Abril2029

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Allogene Therapeutics Inc., 210 E. Grand Ave South San Francisco, CA 94080, United States

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"/> Humano (Células T CAR alogénicas)
- 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):

Homo sapiens

El OMG (ALLO-501A) se compone de linfocitos T alogénicos procedentes de un donante humano que se modifican genéticamente por medio de un vector lentivírico sin capacidad de replicación/autoinactivante para que expresen un receptor quimérico para el antígeno (CAR) dirigido contra el grupo de diferenciación 19 (CD19) y que se inactivan en lo que respecta a los genes *constante α (Alpha) del receptor de linfocitos T (TRAC)* y del *grupo de diferenciación 52 CD52* por medio de la técnica de modificación del genoma TALEN®.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

El OMG es genéticamente estable. El fabricante del vector lentivírico se encarga de evaluar la estabilidad genética de dicho vector. Mediante la modificación genómica llevada a cabo por el reactivo TALEN® para inactivar los genes *constante α (Alpha) del receptor de linfocitos T (TRAC)* y del *grupo de diferenciación 52 (CD52)* se obtienen modificaciones genéticas estables en los linfocitos T alogénicos, por lo que presentan modificaciones duraderas en el genoma del hospedador

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: IT	

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none">- Estado miembro de la notificación: Canada, EEUU- Número de la notificación:<ul style="list-style-type: none">- Número de control Health Canada: 269999- US IND número: 019328	

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

<p>No se espera que la administración sumamente controlada de ALLO-501A a una cantidad reducida de sujetos en el estudio clínico ALLO-501A-201 tenga ninguna repercusión medioambiental.</p> <p>El OMG se define como linfocitos T alogénicos modificados genéticamente que se administran a sujetos aptos incluidos en un ensayo clínico. En el caso improbable de que los linfocitos se expusieran al medio ambiente, por ejemplo, si se liberasen por accidente del envase, perderían viabilidad rápidamente y el ADN genómico de las células, que contiene la secuencia del transgén, se degradaría. El ADN del transgén no posee capacidad de autorreplicación o transferencia de genes que haga que el ADN pierda su funcionalidad. El motivo es que los linfocitos T modificados genéticamente son muy lábiles y solo pueden sobrevivir ex vivo en condiciones de cultivo celular especiales. Por tanto, fuera de este entorno, los linfocitos dejarán de ser viables y no conservarán su funcionalidad.</p> <p>Por este motivo, el riesgo medioambiental que conlleva la eliminación inadecuada del producto sin usar o residual o la diseminación accidental durante la manipulación del producto se considera insignificante. Además, se siguen los procedimientos del centro y los PNT escritos para la recepción, el manejo, la administración y la eliminación segura del producto sin usar y los residuos con riesgo biológico, así como para la gestión de los vertidos o la diseminación accidentales del OMG al medio ambiente.</p>
--

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
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase) Humano

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: Homo
iii) Especie: Sapiens
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar:

3. Distribución geográfica del organismo

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

Sí No No se sabe

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): No aplica

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Hábitat global (Humano)

5. a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de 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 No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí No No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

Se controla el material original de la leucaféresis de sangre alogénica para detectar agentes causales durante la recogida de muestras. Los donantes deben dar negativo en las siguientes enfermedades serológicas e infecciosas: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis E (VHE), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico T humano (HTLV) I/II, virus del Nilo Occidental (VNO), sífilis, babesiosis y *T. cruzi*.

8. Información sobre reproducción: No se aplica a las células T humanas

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplica

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

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

9. Capacidad de supervivencia: No se aplica a las células T humanas

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p> <p>i) endosporas <input type="checkbox"/></p> <p>ii) quistes <input type="checkbox"/></p> <p>iii) esclerocios <input type="checkbox"/></p> <p>iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>vi) huevos <input type="checkbox"/></p> <p>vii) pupas <input type="checkbox"/></p> <p>viii) larvas <input type="checkbox"/></p> <p>ix) otras (especifíquense) <input type="checkbox"/></p>
<p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>La supervivencia de los linfocitos T humanos requiere una combinación compleja de condiciones de cultivo celular en una incubadora de CO₂ a 37 °C en medios de cultivo celular. Las condiciones medioambientales ex vivo son sustancialmente diferentes y no son propicias para la supervivencia de las células (temperatura, pH, UV y cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas).</p>

10. a) Vías de diseminación

<p>Los linfocitos T humanos solo se pueden transmitir de una persona a otra mediante inyección. No pueden diseminarse al medio ambiente debido a su rápida inactivación y a la ausencia de una vía de entrada natural al organismo.</p>

10. b) Factores que afectan a la diseminación

<p>No procede. Véase más arriba.</p>

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

No

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 checked="" type="checkbox"/> |
| iii) Sustitución de una base | <input type="checkbox"/> |
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) Otro (especifíquese): desactivación de los genes CD52 y TRAC por medio de la técnica de modificación genómica TALEN® | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El ALLO-501A se obtiene mediante modificación genéticamente por medio de un vector lentivírico (VLV) autoinactivante (AIN), que induce la expresión de un CAR de segunda generación y redirige de este modo los linfocitos T para que actúen sobre las células tumorales que expresan CD19 en los sujetos del ensayo clínico. El constructo CAR utilizado en el ALLO-501A combina un fragmento variable monocatenario (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal murino contra el CD19 humano, con los dominios bisagra y transmembranario del CD8 humano, y un extremo citoplasmático compuesto por el dominio coestimulador 4-1BB humano y el dominio de transducción de señales CD3 ζ humano.

El ALLO-501A también se modifica genéticamente mediante la técnica de modificación genómica TALEN®. El ALLO-501A se genera mediante la transfección de dos pares de ARNm TALEN: un par para la inactivación de TRAC y otro par para la inactivación de CD52. La inactivación de CD52 provoca la pérdida de la expresión de CD52 en la superficie, lo que permite utilizar el ALLO-501A en presencia de anticuerpos anti-CD52, como el ALLO-647.

La inactivación de TRAC, que codifica la región constante del receptor de linfocitos T, provoca la eliminación de un complejo TCR α/β funcional en la superficie celular, lo que evita el reconocimiento de las disparidades en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) entre el donante y el receptor a través de los TCR de las células del donante y previene la posible aparición de la enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH).

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 <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 (especifíquense):	
b) Identidad del vector: El vector lentiviral del ALLO-501A es un vector lentiviral autoinactivante (AIN) de tercera generación, sin capacidad de replicación, derivado del VIH-1.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de mamíferos.	
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): El vector vírico codifica un CAR anti-CD19 que se integra de forma estable en el genoma de los linfocitos T diana. A continuación, los linfocitos T transducidos se identifican mediante una citometría de flujo para detectar la expresión del CAR.	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No Aplica	

e) Fragmentos constituyentes del vector: El plásmido de transferencia del vector lentiviral contiene los elementos clásicos de un vector lentiviral autoinactivante de tercera generación basado en el VIH-1, un promotor híbrido CMV(HHV-5)/LTR en 5' del VIH-1 independiente de la Tat, una secuencia de encapsidación (Ψ) residente en una secuencia de gag truncada (gag'), el elemento de respuesta a la Rev (RRE) del VIH-1, un tracto central de polipurina (cPPT), un elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota mutado (mutWPRE), una LTR en 3' truncada (Δ U3 de 3'LTR AIN) y la secuencia de poliadenilación del SV40 para una terminación eficiente de la transcripción. La transcripción del ARN genómico para la encapsidación en partículas víricas es inducida por el promotor híbrido CMV/LTR independiente de la Tat.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Véase la respuesta al apartado 4(e). Además, el transgén es un receptor quimérico del antígeno CD19. Se compone de un fragmento variable monocatenario (scFv) de anticuerpo murino anti-humano, un dominio transmembranario y bisagra de CD8 α humano y los dominios de transducción de señales intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3 ζ (cadena ζ del receptor de linfocitos T) humanos

<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: VIH, VHB de la marmota, ratón y ser humano, tal como se indicó anteriormente</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:</p> <p>El ALLO-501A se compone de linfocitos T alogénicos modificados genéticamente que expresan un receptor antigénico (CAR) específico para CD19 fusionado a dominios de membrana e intracelulares de transducción de señales intracelulares. El dominio dirigido contra CD19 es un fragmento variable monocatenario (scFv) derivado del anticuerpo murino anti-CD19 humano 4G7. Este receptor permite redireccionar la actividad de los linfocitos T hacia las moléculas CD19 expresadas en la superficie de las células diana, lo que provoca la activación de los linfocitos T cuando se unen al antígeno diana. El constructo CAR también incorpora un dominio extracelular y transmembranario derivado de CD8α y un dominio de transducción de señales intracelulares derivado de 4 1BB/CD137 y CD3ζ, que regulan la activación de los linfocitos T y potencian la citotoxicidad, la producción de citocinas, la proliferación y la supervivencia de los linfocitos T CAR. El transgén CAR se integra en los linfocitos T mediante transducción con un vector lentivírico (VLV).</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense):</p>
<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 type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):Homo Sapiens
Otros (especifiquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Virus
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa: células T
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: células T humanas

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: causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)		
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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:.	

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: Producto alogénico no compatible. Sobrevive solamente por tiempo limitado en el receptor humano.		
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"/>

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Mediante modificación genética ex-vivo de linfocitos T alogénicos, el CAR anti CD19 se introduce en el genoma de los linfocitos T por medio de un vector lentiviral . El material genético insertado se integra de manera estable en el genoma del hospedador y no tiene capacidad de replicación. Además, la modificación genómica de los genes TRAC y CD52 se realiza mediante transfección transitoria de los ARNm TALEN. El OMG (ALLO-501A) es genéticamente estable y se somete a un análisis del cariotipo como parte de las pruebas de control de calidad realizadas antes de infundirlo a los pacientes.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?</p> <p style="text-align: right;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">otros <input type="checkbox"/></p>		

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

El genoma del vector lentiviral sin capacidad de replicación se integra como provirus en el genoma del linfocito T. No se pueden ensamblar nuevas partículas víricas en la célula del hospedador final, ya que no está presente el gen gag. Además, este vector vírico no contiene ningún elemento auxiliar. Los transgenes insertados en el vector lentiviral no codifican factores de patogenicidad, secuencias de codificación de citocinas, oncogenes, genes de resistencia a los antibióticos ni otros fragmentos de inserción peligrosos.

Además, este medicamento en investigación es administrado por profesionales con formación en un entorno muy controlado, en el que se cumplen rigurosamente los requisitos de etiquetado y trazabilidad, lo que minimiza la probabilidad de que pueda producirse una transferencia accidental durante la administración o manipulación del producto y evita errores en la administración. Asimismo, la probabilidad de que el profesional sanitario encargado de la administración o manipulación del producto también se encuentre inmunodeprimido se considera sumamente baja.

Donación de sangre, células, tejido u órganos a personas inmunodeprimidas: puesto que la finalidad de las células humanas modificadas genéticamente es tratar enfermedades que impiden que el paciente sea apto como posible donante, la donación también se considera una circunstancia muy improbable.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Puede utilizarse la técnica de citometría de flujo para identificar el OMG.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Los linfocitos T modificados genéticamente se analizan para confirmar que existe expresión del transgén en las células. Este análisis se realiza mediante una citometría de flujo para detectar la expresión del transgén.

F. Información sobre la liberación

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

Los linfocitos T que codifican un CAR anti-CD19 para dirigirse a las células tumorales que expresan CD19 se liberan a pacientes aptos incluidos en un ensayo clínico con el fin de evaluar la actividad antitumoral in vivo. No se espera ningún beneficio ni daño para el medio ambiente.

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):
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospital Universitari Vall D Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129 -08035 Barcelona • Instituto Catalán de Oncología, Gran via de l'Hospitalet - L'Hospitalet de Llobregat 199-203, L'Hospitalet de Llobregat - - 08908 Barcelona • - Hospital Universitario 12 De Octubre Avenida de Córdoba, Unnumbered, 28041 Madrid • Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46-28007 Madrid • Hospital Universitario De Salamanca Paseo de San Vicente, 58-182 37007 - Salamanca • Hospital Universitario Donostia, Paseo Doctor Begiristain, Unnumbered – 20014 Donostia • Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana, 261-28046 Madrid <p>Hospital Clínico Universitario De Valencia, Avenida Blasco Ibáñez, 17 – 46010 Valencia</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²) Ubicación de la administración del OGM en cada sitio (departamento, unidad, sección o laboratorio, etc.) y si se dispone de acceso restringido:</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>El único entorno que se verá afectado será la sala del hospital. Se usará equipo de protección individual para evitar la exposición al ALLO-501A del personal que interviene en la preparación y administración del producto. Las medidas de contención durante la preparación y administración del ALLO-501A a los pacientes impedirán la liberación en el medio ambiente. Las condiciones ambientales fuera del hospedador no son propicias para su supervivencia. El material experimental residual se destruirá con arreglo a los procedimientos locales de destrucción de productos con riesgo biológico.</p>

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplicable. Ninguna interacción con la flora y la fauna

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El ALLO-501A es un tratamiento de una sola dosis que se administra mediante infusión i.v. La dosis objetivo máxima que un paciente podría recibir es de 120×10^6 linfocitos T con CAR. Aproximadamente 18 sujetos recibirán en España linfocitos T alogénicos genéticamente modificados en el marco del ensayo clínico propuesto

b. Duración de la operación: La duración prevista del ensayo clínico es de 5 años. En la visita de fin del estudio, o en el momento de la retirada del estudio, se pedirá a los sujetos que participen en un estudio no intervencionista de seguimiento a largo plazo (SLP) para supervisar la seguridad. En dicho estudio, se hará un seguimiento de los sujetos tratados con ALLO-501A durante un total de 15 años, de acuerdo con el requisito de las autoridades reguladoras para el seguimiento de cualquier persona que haya recibido un tratamiento con genoterapia.

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

Este es un producto en investigación alogénico. Debido a la forma de administración, no se espera que haya material ni residuos sobrantes, pero cualquier residuo se destruirá de conformidad con las normas específicas del centro para material biológico.

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

Todas las administraciones del OMG se realizarán en un entorno controlado de una sala hospitalaria convencional en los centros enumerados.

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

En Estados Unidos se está realizando un estudio clínico en el que se investiga el ALLO-501A. Hay en marcha un seguimiento a largo plazo, obligatorio para los pacientes expuestos a productos de genoterapia. El OMG ya se ha liberado al medio ambiente en el marco de un ensayo clínico en curso, sin que se hayan observado repercusiones en el medio ambiente ni en la salud humana.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

El ALLO-501A tiene como fin el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. Se ha demostrado que la actuación selectiva sobre el antígeno CD19 de las células cancerosas por medio de linfocitos T que expresan un CAR anti-CD19 es eficaz para eliminar las células tumorales que expresan CD19 y que podría aportar un beneficio clínico a los pacientes

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

No

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, excepto los pacientes específicos que reciban el producto tras un tratamiento de precondicionamiento productor de linfopenia. La presencia de ALLO-501A en los sujetos tratados es pasajera, ya que las células inmunitarias del paciente rechazarán estas células alogénicas en cuanto este se recupere del

tratamiento productor de linfopenia. Las personas con un sistema inmunitario funcional eliminarían el ALLO-501A. La exposición requiere la inyección directa del ALLO-501A. La exposición mediante simple contacto con la sangre de pacientes tratados no provocará la transmisión del ALLO-501A, ya que las células se inactivan con rapidez al someterlas a las 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: No aplica

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: No aplica
b) De otros organismos al OMG: No aplica
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 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

Tras la administración del OMG (ALLO-501A) a los pacientes, se realizará una prueba de PCR para comprobar la persistencia de los linfocitos T CAR. Además, se supervisarán los lentivirus con capacidad de replicación (LVCR) mediante un análisis con PCR. Una vez que los pacientes abandonen el ensayo clínico, se les incluirá en un estudio de seguimiento a largo plazo (SLP), en el que se supervisará la formación de LVCR mediante la obtención y el análisis de muestras en un laboratorio central

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

El seguimiento de los sujetos del estudio se realizará conforme a lo descrito en el protocolo clínico, es decir, durante 5 años. El seguimiento a largo plazo podrá durar hasta 15 años.

6. Frecuencia del seguimiento

En el protocolo clínico se describe la frecuencia del seguimiento para todos los sujetos.

A los sujetos del estudio se les hará un seguimiento tres veces en la primera semana, dos veces en la segunda y una vez por semana en las dos semanas siguientes después del tratamiento. Se realizarán dos visitas de seguimiento en el segundo mes después del tratamiento; a continuación, una vez al mes en el tercer y cuarto mes y, posteriormente, las visitas tendrán lugar cada tres meses hasta el mes 24. El resto de las visitas de seguimiento se realizarán cada seis meses hasta el mes 60. El seguimiento a largo plazo podría continuar en un estudio diferente durante un periodo de hasta 15 años.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No aplica

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No procede ningún tratamiento tras la liberación del OMG, aparte de la eliminación de los residuos del producto y el material contaminado de acuerdo con lo descrito en el manual de administración del producto en investigación.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Normalmente, solo el volumen de material que quede en la vía intravenosa al terminar la administración. El envase principal del producto farmacéutico (viales) y el equipo de venoclisis (incluidos el punzón y el catéter intravenoso) se considerarán productos de desecho tras la administración. En el caso infrecuente de que la infusión no se complete, el producto sobrante puede extraerse de los viales con una jeringa.

3. (b) Tratamiento de residuos

La bolsa del producto farmacéutico y el envoltorio deberán eliminarse como material biológico de acuerdo con los procedimientos/la política del hospital local. Es necesario confirmar que la bolsa se ha destruido. En el caso infrecuente de que la infusión no se complete, el producto sobrante deberá eliminarse como material biológico de acuerdo con los procedimientos/la política del hospital local

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

No se espera la diseminación del OMG. En caso de derrames, la limpieza y desinfección por contacto con material biológico deberá realizarse de acuerdo con los procedimientos/la política del hospital local.

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

La limpieza y desinfección por contacto con material biológico deberá realizarse de acuerdo con los procedimientos/la política del hospital local.

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 aplica