

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

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/17/10
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	22/03/2017
d) Título del proyecto:	<i>Estudio de extensión fase II de linfocitos T con CaspaCide (BPX-501) de un donante emparentado parcialmente compatible respecto al HLA tras selección negativa de linfocitos T TCR + en pacientes pediátricos afectados de trastornos hematológicos</i>
e) Período propuesto para la liberación:	<i>Desde 01/07/2017 hasta 01/07/2019 (2 años aproximadamente)</i>

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Bellicum Pharmaceuticals, Inc 2130 West Holcombe Blvd, Houston Texas, 77030 USA
-------------------------------------	--

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 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
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase):		

<p>b) Identidad del OMG (género y especie) <i>Las células T obtenidas de donantes haploidénticos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Género: Homo</i> - <i>Especie : Homo Sapiens</i>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: <i>El OMG es estable cuando se almacena en vapor de nitrógeno líquido durante un máximo de 12 meses.</i> <i>Una vez descongelado, el OMG es estable durante 30 minutos a temperatura ambiente.</i></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 checked="" type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, indique el código del país: <i>IT, GB</i></p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: <i>Estados Unidos de América</i> - Número de la notificación: <i>NA</i> 	

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

<p><i>No se espera ningún impacto ambiental de la administración de células T donantes, transducidas ex vivo, administradas por vía intravenosa a pacientes en un ensayo clínico.</i></p> <p><i>El vector viral utilizado para la transducción es de replicación deficiente y las células han resultado negativas para el virus competente de replicación.</i></p>
--

La transducción ex vivo de células T ocurre en una instalación controlada por las Normas de Correcta Fabricación.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos *Células T humanas*

- insectos

- peces

- otro animal (especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):	
ii) Género:	<i>Homo</i>
iii) Especie:	<i>Homo Sapiens</i>
iv) Subespecie:	<i>N/A</i>
v) Cepa:	<i>N/A</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):	<i>N/A</i>

vii) Nombre vulgar:	<i>Células humanas</i>
---------------------	------------------------

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: <i>No relevante (NR)</i>	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> <i>NR</i> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input type="checkbox"/>	
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 checked="" type="checkbox"/> <i>NR</i>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): <i>Las células T son células sanguíneas, por lo que el hábitat común del OGM es el cuerpo humano</i>	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: <i>No procede</i>	

5.a) Técnicas de detección

<ul style="list-style-type: none"> - <i>Técnica “in vitro” llamada Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)</i> - <i>Técnica de citometría de flujo (FACS)</i> - <i>Técnica de detección de marcadores específicos de superficie</i>
--

5.b) Técnicas de identificación

<i>Las células T se caracterizan por la expresión del marcador CD3 de las membranas celulares</i>

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese: <i>Nivel 2 de seguridad biológica</i> <i>En cuanto a la clasificación del riesgo, se clasifica como un agente biológico del grupo 2, con arreglo a la clasificación de la Comunidad Económica Europea (CEE) para la protección de los trabajadores expuestos a agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC). La denominación de grupo 2 se aplica a los agentes que causan enfermedad en el ser humano y que podrían constituir un peligro para los trabajadores, que es improbable que se diseminen hacia la comunidad y para los cuales existe un tratamiento o profilaxis eficaces disponibles.</i></p>	

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.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: <i>No procede</i> <i>El OMG no puede reproducirse.</i>
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: <i>No procede.</i> <i>El OMG no puede reproducirse.</i>
c) Modo de reproducción <i>No aplica</i> Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: <i>No aplica</i>

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo <i>No aplica para este producto ya que la supervivencia celular se produce sólo en el cuerpo humano o en condiciones de cultivo específicas</i>
--

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| (i) endosporas | <input type="checkbox"/> |
| (ii) quistes | <input type="checkbox"/> |
| (iii) esclerocios | <input type="checkbox"/> |
| (iv) esporas
asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (v) esporas sexuales
(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (vi) huevos | <input type="checkbox"/> |
| (vii) pupas | <input type="checkbox"/> |
| (viii) larvas | <input type="checkbox"/> |
| (ix) otras (especifíquense): | |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

No aplica.

El OMG es incapaz de sobrevivir en ambientes distintos de las condiciones de cultivo

10. a) Vías de diseminación

Las células T humanas sólo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección.

No se prevé ninguna otra forma de diseminación en el medio ambiente debido a la rápida inactivación y la falta de una ruta de entrada natural en el cuerpo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El sistema inmunológico de personas distintas del donante eliminará las células sanguíneas

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

Ninguna

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

*Proporcionar un interruptor suicida que se puede activar para eliminar las células transducidas en caso de que las células T causen enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).
Las células transducidas se seleccionan usando el marcador CD19.*

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 (especifíquense):	
b) Identidad del vector:	
<i>BPZ-1001: Vector retroviral recombinante</i>	
- <i>Familia Retroviridae,</i>	
- <i>Género: Gammaretrovirus</i>	
- <i>Especie: Murine leukemia-related retrovirus</i>	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
<i>Envoltura de GaLV: amplia gama de huéspedes (anfotrópicos) incluyendo células humanas.</i>	
<i>El vector retroviral no es competente en replicación.</i>	
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): <i>Marcador CD19 truncado.</i>	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
<i>No hay ningún gen de resistencia a los antibióticos</i>	
e) Fragmentos constituyentes del vector:	
- <i>5'LTR,</i>	
- <i>región 5' no traducida,</i>	
- <i>sitio donante de empalme,</i>	
- <i>señal de empaquetado,</i>	
- <i>sitio aceptador de empalme,</i>	
- <i>3'LTR</i>	

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense) *No aplica*

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

- *FKBP12-F36V,*
- *linker,*
- *caspsa humana 9,*
- *linker 2A,*
- *CD19 truncado,*

<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>La proteína de unión a FK506 humana modificada que contiene la mutación F36V,</i> - <i>el linker peptídico sintético,</i> - <i>el cDNA de la caspasa 9 humana,</i> - <i>el péptido sintético 2A del virus Thosea Asigna de insecto,</i> - <i>el CD19 humano truncado.</i> 	
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG <i>Caspasa 9 humana inducible por dimerización de FKBP12-F36V y un CD19 como un marcador para la identificación de células modificadas</i></p>	
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/> - Otros especifíquense): 	
<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 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): <i>No Aplica</i>
ii) Familia (plantas): <i>Homo</i>
iii) Género: <i>Homo sapiens</i>
iv) Especie: <i>No Aplica</i>
v) Subespecie: <i>No Aplica</i>
vi) Cepa: <i>No Aplica</i>
vii) Cultivar/línea de reproducción: <i>No Aplica</i>
viii) Patovar: <i>No Aplica</i>
ix) Nombre vulgar: <i>Células humanas</i>

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: **NA**

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

Sí No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí No No se sabe

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?

Sí No No se sabe

Especifíquese:

El paciente recibirá células T alogénicas genéticamente modificadas.

Estas células no sobreviven fuera del cuerpo, similar a las células T no modificadas.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí No No se sabe

Especifíquese:

La modificación genética no afecta a la reproducción.

El tiempo de replicación de las células T modificadas y no modificadas es de aproximadamente 24 horas

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí No No se sabe

<p>Especifíquese: <i>Las células T alogénicas genéticamente modificadas no contienen partículas virales o retrovirus de replicación competente y el OMG por lo tanto no puede diseminarse.</i></p>
<p>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"/></p> <p>Especifíquese: <i>Las células T genéticamente modificadas no son patógenas. La única diferencia con las células T no modificadas es que pueden ser inducidas a apoptosis.</i></p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

<p><i>Después de la integración, el virus forma parte integral del ADN de las células T donantes</i></p>
--

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	<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		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

<p>a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: <i>Las células T transducidas pueden detectarse usando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o citometría de flujo</i></p>
--

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o Citometría de flujo

F. Información sobre la liberación

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

Realización de un estudio clínico en humanos.

Las células T transducidas se administran al paciente para proporcionar inmunidad antiviral y antitumoral después de un injerto de células madre empobrecido de células T.

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

*Unidad de Trasplante Hematopoyético,
Hospital Niño Jesús, Madrid, España*

b) Área del lugar (m²):

(i) lugar real de la liberación (m²):

(ii) área de liberación más amplia (m²):

Aislado a la Unidad de Trasplante de Células Madre del Hospital.

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No procede

No hay proximidad a zonas protegidas o biotipos

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

No procede

Las secciones (b), (c), y (d) anteriores no se consideran relevantes.

La liberación ambiental de las células T alogénicas transducidas no está destinada más allá del tratamiento de los sujetos del ensayo en las condiciones controladas de una Unidad de trasplante del hospital

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Los pacientes recibirán 1×10^6 células T transducidas.

Un máximo de 10 pacientes serán tratados.

b) Duración de la operación:

La duración de la inclusión en el ensayo clínico no será superior a dos años.

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

-El producto se envía congelado del fabricante en un contenedor de envío validado a la Unidad de Trasplante de células madre del hospital.

-El laboratorio receptor de células madre almacenará el producto en fase de vapor de nitrógeno líquido en un congelador de acceso controlado hasta el momento de la infusión.

-El departamento de hematología dentro del hospital es un recinto controlado mediante tarjeta de acceso con clave de seguridad.

-La administración al paciente y la manipulación de residuos y muestras de pacientes se realizará de acuerdo con los procedimientos legales e institucionales del hospital.

Para minimizar las posibilidades de contacto entre OMG y el medio ambiente, se tomarán las siguientes medidas:

- El personal del hospital recibirá instrucciones adecuadas sobre las mejores prácticas de manejo del producto durante la infusión, y en la gestión de residuos*
- Se deberá realizar lavado de las manos antes y después de la administración con jabón y agua corriente o limpiador de manos antiséptico*
- Se deben usar equipos de protección individual estándar (EPIs) como bata, guantes, máscara y gafas de seguridad de laboratorio para la administración*

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

Clima mediterráneo - condiciones estándar del hospital.

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

OGM ha sido manipulado en clínicas de ensayos clínicos desde 2012, y no se han reportado impactos potenciales en el medio ambiente y 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 objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): No aplica
ii) Familia (plantas): No aplica
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecies: No aplica
vi) Cepa: No aplica
vii) Cultivar/Línea de reproducción: No aplica
viii) Patovar: No aplica
ix) Nombre vulgar: Humano

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

El OMG (células T transducidas) tiene como objetivo ayudar a la reconstitución inmune de los pacientes inmunosuprimidos. En el caso de enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), las células T activadas pueden inducirse a la apoptosis

mediante la administración de rimiducid. El OMG final no tiene órgano diana; Por lo tanto, ninguna interacción es aplicable.

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

*No
El provirus integrado no puede interactuar con otros organismos del medio ambiente.*

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

Las células T genéticamente modificadas no son capaces de sobrevivir fuera del paciente.

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): No aplica
ii) Familia (plantas): No aplica
iii) Género: No aplica
iv) Especie: No aplica
v) Subespecie: No aplica
vi) Cepa: No aplica
vii) Cultivar/línea de reproducción: No aplica
viii) Patovar: No aplica

ix) Nombre vulgar: *No aplica*

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

Las células T transducidas se hacen con un vector defectuoso de replicación, ni el inserto ni el vector son capaces de replicarse. Las células también se lavan extensivamente antes de la criopreservación, que elimina todas las partículas virales libres. Como la mayoría de los genes funcionales se han eliminado de la construcción retroviral, esto también reduce aún más cualquier riesgo de eventos de recombinación con retrovirus endógeno que podría dar lugar a una disminución de la capacidad de replicación.

Por lo tanto, la transferencia de genes a organismos no deseados es poco probable. No hay homología entre el vector retroviral utilizado para la transducción y (retro) virus endógeno, por lo tanto, no hay posibilidad de intercambio genético.

b) De otros organismos al OMG:

No hay homología entre el vector retroviral utilizado para la transducción y (retro) virus endógenos, por lo tanto, no hay probabilidad de intercambio genético.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

No se prevé transferencia de genes.

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.)

El vector utilizado para modificar genéticamente las células T en este estudio se ha utilizado previamente en un ensayo de fase I en Estados Unidos. Diez pacientes pediátricos que habían sido sometidos a un trasplante de células madre para leucemia recurrente fueron tratados con células T modificadas genéticamente. Las células T se detectaron en la sangre periférica y persistieron durante la duración del estudio (24 meses) [Zhou X et al, Blood 2014; 123: 3895-3905].

No se detectó evidencia de ningún retrovirus competente de replicación en ningún sujeto

--

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

<i>Ninguna</i>

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

<i>Las células T transducidas serán monitorizadas en la sangre de pacientes usando citometría de flujo o PCR. Las muestras de sangre serán monitorizadas para el virus competente de replicación.</i>

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

<i>Las células T transducidas no serán liberadas en el ecosistema.</i>
--

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

<i>Las células T transducidas se administrarán a los pacientes y no se espera que el material genético se transfiera a otros organismos.</i>
--

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

<i>No relevante El producto destinado para el uso es para pacientes específicos solamente en entornos hospitalarios</i>

5. Duración del seguimiento

Las muestras de sangre serán monitorizadas para virus competentes de replicación durante 15 años

6. Frecuencia del seguimiento

*Los pacientes serán monitorizados según el protocolo clínico durante 2 años después de la administración.
El seguimiento a largo plazo se realizará anualmente durante un periodo de 15 años.*

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

*En el centro de administración del producto celular al paciente, todo el material usado se eliminará de acuerdo con los procedimientos legales e institucionales del hospital.
Las áreas y equipos donde se produce la manipulación se limpian después de la manipulación con agentes desinfectantes y descontaminantes.*

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Las células T genéticamente modificadas se infundirán en el paciente.

3. (a) Tipo y cantidad de residuos producidos

En el centro de administración del producto celular al paciente, el residuo se limita a las células residuales que quedan en la bolsa de infusión, las jeringas y los guantes.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos son tratados como residuos biológicos peligrosos y son transportados y eliminados de acuerdo con los procedimientos legales e institucionales del hospital.

Los objetos cortantes se recogen y se eliminan en contenedores de objetos cortantes.

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 OMG debe manipularse únicamente en un área restringida y bajo procedimientos específicos.*
- *La política y procedimientos que están en vigor en el hospital para los tratamientos de desechos médicos en caso de derrame accidental son los procedimientos a seguir para el control en caso de dispersión imprevista.*
- *Los procedimientos hospitalarios se seguirán para el control y seguimiento del personal en caso de producirse un pinchazo con una aguja, rotura del envase que contiene el producto, o cualquier otra dispersión imprevista.*
- *En el caso de que el personal sanitario sufra un pinchazo accidental al inocular el producto el sistema inmune del afectado eliminará las células T extrañas.*

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

- *Procedimientos hospitalarios estándar para la limpieza de áreas potencialmente expuestas a productos sanguíneos.*
- *El OGM es sensible a todos los agentes de limpieza / desinfección hospitalaria (por ejemplo, blanqueador con cloro), autoclave o tratamiento térmico, idénticos a los que se utilizarían para tratar cualquier producto sanguíneo.*
- *En caso de derrame accidental en superficies:*
 - *Continúe usando equipo de protección personal que incluye bata, guantes, máscaras y gafas de seguridad.*
 - *Póngase un segundo par de guantes.*
 - *Cubra el derrame con toallas absorbentes de papel.*
 - *Rocíe / remoje con desinfectante.*
 - *Retire después del tiempo de inmersión de 30 minutos. Utilice fórceps si se*

han producido objetos punzantes y deposítelos en un contenedor de objetos punzantes. Deseche las toallas de papel y los guantes en el contenedor de residuos.

- *Deseche todos los residuos, incluidos los guantes, como desechos médicos potencialmente infecciosos.*
- *Desinfecte y lave las manos con agua y jabón*

- ***En caso de derrame accidental en la ropa:***

- *Quítese toda la ropa contaminada y colóquela en la papelera.*
- *Desinfecte la superficie de la piel que estuvieron en contacto potencial.*
- *Quítese los guantes y deséchelos como desechos médicos potencialmente infecciosos.*
- *Vístete con ropa limpia.*
- *Cerrar el recipiente con ropa contaminada y lavarlo de acuerdo con el procedimiento del hospital para ropa potencialmente contaminada con material biológico infeccioso*

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

Las células T transducidas no son viables fuera del cuerpo del paciente.

Se monitoriza a los pacientes para detectar acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (AAG) según lo estipulado en el protocolo del ensayo clínico.

Todos los acontecimientos adversos graves serán registrados y evaluados por el personal del hospital y el promotor del estudio, y se notificarán a las autoridades sanitarias cuando sea pertinente.

Se seguirán los procedimientos estándar del hospital para la exposición inesperada a los productos de la sangre, tales como la eliminación de la ropa contaminada, la eliminación de los guantes y el lavado con desinfectante de las superficies de la piel.