

**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>B/ES/19/19</b>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	02/08/2019
d) Título del proyecto:	Inmunoterapia con linfocitos T diferenciados, adultos, autólogos, de sangre periférica, expandidos y transducidos (modificados genéticamente) mediante un vector lentiviral para que expresen un receptor quimérico con especificidad anti-CD30 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3z en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma no-Hodgkin T con expresión CD30.
e) Período propuesto para la liberación:	Diciembre 2019 Diciembre 2021

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau C/ Sant Quinti, 77-79. 08041. Barcelona El OMG se producirá en instalación autorizada (código: A/ES/19/I-09 )
-------------------------------------	--

**3. Definición del OMG**

a) Indíquese si el OMG es:		
	Viroide	<input type="checkbox"/>
	Virus ARN	<input type="checkbox"/>

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

Linfocitos T autólogos  
modificados genéticamente.

- insectos

- peces

- otro animal  especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

*Homo sapiens.*

Linfocitos T autólogos transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico (murino/humano) (CAR) dirigido contra CD30 (células T-CAR30).

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

El vector lentiviral permanece integrado de forma estable en las células T transducidas. Debido a la naturaleza y diseño del vector, no replicativo y autoinactivable, no existe la posibilidad de que el provirus se movilice espontáneamente desde las células transducidas. Esto solo ocurriría en las siguientes dos situaciones, ambas consideradas extraordinariamente improbables: 1) durante el proceso de producción del producto celular, o 2) post administración in vivo en el paciente.

1. Se considera que el riesgo de recombinación durante el proceso de producción es extremadamente improbable al utilizarse un lentivirus de tercera generación que requeriría 3 eventos de recombinación para producir una partícula vírica competente. El análisis de los lotes de validación del producto final (n=3) ha mostrado AUSENCIA de virus competentes en replicación (mediante PCR del gen VSVg).

2. Por otra parte, el estudio de la existencia de lentivirus recombinantes competentes tanto en los lotes de producción (> 40) como en las > 600 muestras obtenidas de pacientes en más de 20 ensayos clínicos y con un seguimiento de hasta 8 años han sido siempre negativos, lo que demuestra la prácticamente nula probabilidad de que exista recombinación in vivo y generación de partículas víricas infectivas en un paciente que reciba células CART. (Bear et al. 2012; Lyon et al. 2018).

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

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

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

Sí <input 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

La introducción del OMG en el medio ambiente es extremadamente improbable, salvo contacto vía parenteral. En cualquier caso, la probabilidad de que el OMG conserve su viabilidad tras el contacto se considera prácticamente nula pues no hay partículas víricas infectivas y la viabilidad del producto celular es extremadamente reducida en el hipotético caso de inoculación a un huésped al ser rechazado por su sistema inmune.

Se considera que la ocurrencia de una posible exposición del OMG a la población (operarios que lo manipulen) y medio ambiente es altamente improbable. Esto es debido a que:

- la penetración del OMG en un ser humano puede ser por inoculación parenteral o por exposición de las mucosas debido a la generación de aerosoles. No se utilizan agujas durante el uso confinado del OMG y las manipulaciones en sistema abierto del OMG que pudiesen representar un riesgo se realizan utilizando sistemas de protección (cabina de flujo laminar, pantallas protectoras, gafas protectoras, guantes, mascarillas).

- El OMG se encuentra en sistema cerrado y cuando se encuentra en sistema abierto solo se expone a las instalaciones especializadas de laboratorio. Adicionalmente, cuando se traslada se encuentra protegido dentro de cajas homologadas de transporte con empapador y bolsa de confinamiento que evitan su exposición al medio ambiente.

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

### 1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

- |             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| Viroide     | <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)	
Otros, (especifíquense):	

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Homo sapiens</i>
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H.sapiens</i>
iv) Subespecie:-
v) Cepa:-
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):-
vii) Nombre vulgar: Hombre

**3. Distribución geográfica del organismo. NO APLICA.**

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"/> Esta pregunta/s no aplica a humanos	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:		
Atlántico	<input type="checkbox"/>	
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>	
Boreal	<input type="checkbox"/>	
Alpino	<input type="checkbox"/>	
Continental	<input type="checkbox"/>	
Macaronésico	<input type="checkbox"/>	
ii) No	<input type="checkbox"/>	

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

#### 4. Hábitat natural del organismo

Los linfocitos humanos tienen la capacidad de sobrevivir solamente en condiciones in vitro muy restringidas bajo la presencia de citoquinas o dentro del cuerpo humano.

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:

#### 5. a) Técnicas de detección

<p>Los linfocitos T humanos pueden detectarse e identificarse mediante el análisis de marcadores celulares específicos (CD3, CD4 y CD8), mediante técnicas como citometría de flujo con anticuerpos altamente específicos o mediante PCR de secuencias específicas.</p>
---

#### 5. b) Técnicas de identificación

Ver apartado 5.a
------------------

#### 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"/>
<p>En caso afirmativo</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:</p> <p>humanos <input type="checkbox"/></p> <p>animales <input type="checkbox"/></p> <p>plantas <input type="checkbox"/></p> <p>otros <input type="checkbox"/></p>		
<p>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.</p> <p>Las células de las que se deriva el OMG (células T autólogas) son específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan. Las células no son patogénicas y no persisten o se replican ni en el medio ambiente ni en otros organismos.</p> <p>El diseño del OMG es tal que para que se genere un agente viral infeccioso y potencialmente patógeno tendría que ocurrir simultáneamente los siguientes acontecimientos biológicos: recombinación genética de 3 elementos críticos (genes de las proteínas estructurales, genes de la polimerasa, genes rev), reconstitución de una nueva envuelta y reparación del LTR (que previamente había sido inactivado). La probabilidad de que este evento suceda se considera prácticamente nula, por lo que la generación de partículas víricas patógenas es extraordinariamente improbable.</p>		

8. Información sobre reproducción

No procede en el caso de las células T humanas autólogas transducidas con el receptor CAR

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:	

9. Capacidad de supervivencia

No procede; los linfocitos T humanos modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el medio ambiente, ya que requieren de condiciones in vitro muy especiales y restringidas (p. ej, uso de citoquinas y medio de cultivo específicos).

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

**10. a) Vías de diseminación**

La penetración del OMG en un ser humano puede ser por inoculación parenteral o por exposición de las mucosas debido a la generación de aerosoles.

**10. b) Factores que afectan a la diseminación**

No se utilizan agujas durante el uso confinado del OMG y las manipulaciones en sistema abierto del OMG que pudiesen representar un riesgo se realizan utilizando sistemas de protección (cabina de flujo laminar, pantallas protectoras, gafas protectoras, guantes, mascarillas).

El OMG se encuentra en sistema cerrado y cuando se encuentra en sistema abierto solo se expone a las instalaciones especializadas de laboratorio. Adicionalmente, cuando se traslada se encuentra protegido dentro de cajas homologadas de transporte con empapador y bolsa de confinamiento que evitan su exposición al medio.

En el caso excepcional de que linfocitos T humanos se diseminen entre individuos, serían eliminados por el sistema inmunitario del receptor.

**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 existen

### 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 objetivo de las células T-CAR30 (HSP-CAR30) es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con linfoma de Hodgkin o linfomas T CD30+ resistentes o refractarios al tratamiento.

HSP-CAR30 es un producto clasificado como terapia avanzada - terapia génica debido a que la sustancia activa son células linfocitos T diferenciados, adultos, autólogos, de sangre periférica, expandidos y modificados genéticamente *ex vivo* con un vector lentiviral de tercera generación para expresar un receptor quimérico antígeno-específico (CAR) dirigido frente al antígeno CD30, y asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3 .

El antígeno CD30 es expresado en las células tumorales del linfoma de Hodgkin y linfomas T CD30+. El reconocimiento de CD30 por el CAR, incrementa la función citotóxica de los linfocitos T y aumenta la eficacia de dichas células para eliminar las células tumorales.

El producto final (HSP-CAR30) es una suspensión celular que contiene entre  $2 \times 10^6$  -  $10 \times 10^6$  linfocitos T con especificidad anti-CD30 asociado a secuencias coestimuladoras 4-1-BB y CD3 , vivos, con una pureza igual o superior al 20%, en una suspensión de solución salina (suero fisiológico al 0,9%) y albúmina humana al 0.5%.

#### 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

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

---

b) Identidad del vector:  
Lentivirus de tercera generación, infectivos, no replicativos y autoinactivables

---

c) Gama de organismos huéspedes del vector:  
La envuelta del virus (vector) pertenece al virus de la estomatitis vesicular; VSV-G, que en su forma salvaje provoca enfermedad en el ganado - caballos, cerdos y bóvidos.

---

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí  No

Resistencia a los antibióticos **NOX**

Otras, (especifíquense) secuencia truncada del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFRt; dominios III y IV).

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No se inserta ningún gen que confiera resistencia a antibióticos.

e) Fragmentos constituyentes del vector

- 1) 5' LTR: repetición terminal larga truncada, del virus HTLV-1; promotor transcripcional.
- 2) Secuencia señal empaquetadora derivada de VIH-1.
- 3) RRE: elemento de respuesta Rev.
- 4) Secuencia cPPT/CTS: secuencia central polipurina.
- 5) Secuencia CAR30\_HSP:4-1-BB:CD3 - tEGFR (gen terapéutico y marcador)
- 6) WPRE: elemento regulador postranscripcional del virus de hepatitis de la marmota.
- 7) 3' LTR: repetición terminal larga autoinactivada, del virus VIH-1.

---

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)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

- a) Composición del fragmento de inserción:
- b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
- c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

**RESPUESTA A LAS 3 PREGUNTAS:**

La secuencia CAR30\_HSP:4-1-BB:CD3 corresponde a un CAR de 2ª generación, coestimulado mediante 4-1BB e incluye:

- El gen que codifica un anticuerpo anti-CD30 de cadena única (región variable de la cadena ligera y pesada; derivado del clon T105; (Nagata *et al.*, 2005) regulado por el promotor EF 1. La zona extracelular de reconocimiento está formada por los dominios VL y VH del anticuerpo, de origen murino.
- Secuencia dominio espaciador y transmembrana CD8 , de origen humano (hinge o bisagra).
- Dominio intracelular de la molécula 4-1BB humana.
- Secuencia del dominio intracelular de la cadena humana del complejo CD3.
- Secuencia T2A, derivada del virus *Thomson* que permite la expresión independiente de 2 proteínas.
- Secuencia del factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt; dominios 3 y 4) (Wang *et al.*, 2011).

**Funciones específicas de cada parte del inserto:**

1. Promotor EF1 , de origen humano, que permite la expresión del CAR.
2. Secuencia del CAR30, que incluye los siguientes elementos indivisibles y necesarios para la función final:
  - anticuerpo dirigido contra el receptor CD30 humano, de origen murino;
  - región espaciadora y transmembrana de la molécula CD8 humana (favorece la expresión y funcionamiento del CAR);
  - secuencia coestimuladora 4-1BB humana (región intracelular) y secuencia de la cadena zeta del complejo CD3 humano: ambas necesarias para la activación y función citolítica de las células T;
  - secuencia del péptido T2A que permite la expresión independiente del CAR y el marcador EGFRt.
  - secuencia truncada del receptor EGFR humano EGFRt (dominios III y IV del factor de crecimiento epidérmico), que permite la identificación de la expresión del CAR en las células T. EGFRt es funcionalmente inerte, pues carece del dominio de señalización intracelular y del dominio de interacción con su ligando, mientras que mantiene el dominio de reconocimiento por un anticuerpo anti-EGFR.

- d) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: información descrita en apartado anterior

<p>e) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG Indicado en el apartado 6.a.</p>
<p>f) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></li><li>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></li><li>- Otros especifíquense):</li></ul>
<p>g) ¿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):
Otros ( especifíquense)	

**2. Nombre completo**

i) Orden y taxón superior (animales): Homo sapiens y Rodentia
ii) Familia (plantas): Hominidae y Muridae
iii) Género: Homo y Mus
iv) Especie: H.sapiens y Mus musculus
v) Subespecie:-
vi) Cepa:-
vii) Cultivar/línea de reproducción: -
viii) Patovar:-
ix) Nombre vulgar: Hombre y Ratón

**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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------



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

<p>El vector lentiviral permanece integrado de forma estable en las células T transducidas. Debido a la naturaleza y diseño del vector, no replicativo y autoinactivable, no existe la posibilidad de que el provirus se movilice espontáneamente desde las células transducidas. Esto solo ocurriría en las siguientes dos situaciones, ambas consideradas extraordinariamente improbables: i) durante el proceso de producción del producto celular, o ii) post administración <i>in vivo</i> en el paciente.</p> <p>Por otra parte, datos bibliográficos demuestran que un OMG similar (CAR19; linfocitos T modificados genéticamente mediante un lentivirus recombinante de tercera generación codificante de un CAR19) puede permanecer genéticamente estable (sin sufrir modificaciones estructurales) más de 6 meses (y en algunos casos más de 4 años) tras su administración a pacientes. (Porter D et al. Sci Trans Med.2015).</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 humanos siguientes?		<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

El lentivirus (deficiente para la replicación) está integrado en el genoma de la célula T. El lentivirus no contiene los genes de las proteínas empaquetadoras del virus (gag, pol) así como del gen rev. La función del gen gag consiste en producir las proteínas estructurales de los retrovirus (proteínas de la cápside). El gen pol produce las enzimas necesarias para la replicación. La proteína producida por el gen rev permite la exportación del núcleo al citoplasma de fragmentos del ARNm.

El fragmento insertado en el vector lentiviral no codifica para factores patogénicos, secuencias codificantes de citoquinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos u otros insertos peligrosos. Además: 1. Se ha secuenciado el inserto confirmando la identidad de la secuencia de CAR. 2. Se ha confirmado la ausencia de secuencias de SV40.

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

No se ha planificado ninguna técnica para detectar el OMG en el medio ambiente. La única posibilidad de que se produzca una liberación accidental es una rotura de la bolsa que contiene el OMG. Aun así, la probabilidad de exposición con efectos nocivos para el operador y/o el medio ambiente es prácticamente nula, ya que el OMG es inviable fuera del medio en el que se ha resuspendido. Por otra parte, no hay partículas víricas infectivas por lo que el riesgo de producir un efecto nocivo tras contacto con el manipulador se considera igualmente nulo.

En cualquier caso, la identificación y detección del OMG puede realizarse mediante PCR de secuencias específicas del CAR y análisis mediante citometría de flujo de la proteína marcadora tEGFR.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Ver apartado 4.a.

## F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de las células T-CAR30 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con linfoma de Hodgkin o linfomas T CD30+ resistente o refractario al tratamiento.

El antígeno CD30 es expresado en las células tumorales del linfoma de Hodgkin y linfomas T CD30+. El reconocimiento de CD30 en la superficie de las células tumorales por el CAR, permite incrementar la función citotóxica de los linfocitos T y aumentar su eficacia para eliminar las células tumorales.

No se prevé que haya ningún efecto en 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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>La infusión de células T-CAR30 a los pacientes se llevará a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.</p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): 10</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): -</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>La sala de administración del OMG se encuentra en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, alejado de biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas. Además, la introducción del OMG en el medio ambiente es extremadamente improbable, salvo contacto vía parenteral. En cualquier caso, la probabilidad de que el OMG conserve su viabilidad tras el contacto se considera prácticamente nula pues no hay partículas víricas infectivas y la viabilidad del producto celular es extremadamente reducida en el hipotético caso de inoculación a un huésped al ser rechazado por su sistema inmune.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>El OMG no entra en contacto con el medio ambiente. En el improbable caso de que ocurriera, el OMG son células T autólogas, específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Un máximo de 30 pacientes participarán en el estudio. Asumiendo que cada paciente recibiese la dosis máxima (10 x 10<sup>6</sup> linfocitos T CAR30+/ kg de peso corporal) y que la media de peso de los pacientes sea de 70 kg, la cantidad máxima de OMG liberada sería de 7 x 10<sup>8</sup> linfocitos T CAR30+.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La administración a cada paciente dura aproximadamente 5-10 minutos</p>

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

El personal sanitario trabajará según las normas de buenas prácticas clínicas y los protocolos del centro, referidos al manejo del producto antes y durante la infusión y para el manejo de desechos. Lavado de las manos antes y después de la administración con jabón y agua corriente o bien con un adecuado limpiador de manos antiséptico. Para llevar a cabo la administración es necesario llevar una bata de trabajo, guantes, mascarilla y gafas de seguridad para laboratorios. Las células HSP-CAR30 se administran al paciente utilizando válvulas especiales conectadas a un catéter venoso central, de tal manera que es innecesario el uso de agujas para la infusión. El material utilizado debe ser desechado luego de acuerdo con las prescripciones para el desecho de material biológico. El OMG será tratado como residuo del Grupo III.

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

La sala del hospital donde se realizan las infusiones cumple con las condiciones necesarias para tratar a pacientes inmunodeprimidos.

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

No ha habido liberaciones anteriores del OMG.

**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:	Hombre

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

<p>El objetivo de las células T-CAR30 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con linfoma de Hodgkin o linfomas T CD30+ resistente o refractario al tratamiento.</p> <p>El antígeno CD30 es expresado en las células tumorales del linfoma de Hodgkin y linfomas T CD30+. El reconocimiento de CD30 en la superficie de las células tumorales por el CAR, permite incrementar la función citotóxica de los linfocitos T y aumentar su eficacia para eliminar las células tumorales.</p>
---

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

<p>El OMG no se liberará en el medio ambiente. Además, el OMG son células T autólogas, específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan</p>
--

**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. El OMG son células T autólogas, específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan.

**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. El OMG se administra a pacientes inmunodeprimidos vía infusión intravenosa en un centro hospitalario. El OMG no entra en contacto con el medio ambiente y en el hipotético caso de que lo hiciera, las células T son autólogas, específicas del paciente, y no sobrevivirían fuera del paciente del que derivan.

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:

Ninguna

b) De otros organismos al OMG:

Ninguna

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Ninguna

**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.)**

 <p>HOSPITAL DE LA SANTA CREU I <b>SANT PAU</b> UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA</p>		HSP-CAR30 CAR30_HSP:4-1-BB:CD3 Suspensión para infusión
--	--	---

No se ha llevado a cabo simulacros.

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

Ninguna

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

Las células T HSP-CAR30 se analizarán en las muestras de sangre del paciente mediante un ensayo PCR en tiempo real, específico de secuencias del CAR y mediante análisis de citometría de flujo para la expresión del marcador tEGFR. El seguimiento se realizará por un periodo de hasta 2 años desde la infusión.

### 2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se espera ninguna repercusión en el ecosistema.

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

No aplica.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No aplica.

### 5. Duración del seguimiento

Los pacientes tendrán un seguimiento de 4 años desde el inicio del estudio, con un mínimo de 2 años para el último paciente incluido. Se analizarán muestras de sangre periférica para seguimiento el OMG

### 6. Frecuencia del seguimiento

Semanal el primer mes y posteriormente cada 2-3 meses hasta completar 24 meses

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las células HSP-CAR30 son susceptibles a la desactivación bajo condiciones medioambientales y mediante productos desinfectantes alcohólicos. La superficie que ha tenido contacto con el OMG debe descontaminarse mediante productos desinfectantes, cumpliendo con el tiempo de contacto indicado para la marca específica del producto desinfectante usado.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El OMG restante así como cualquier material que haya entrado en contacto con él se consideran residuos pertenecientes al Grupo III y serán tratados como tal.

Desechos sólidos: todo material que ha estado en contacto con el OMG debe manejarse y desecharse como material biopeligroso en contenedores apropiados para desechos biopeligrosos.

Desechos líquidos: los líquidos que contienen OMG pueden desactivarse mediante blanqueador con cloro 1/50 (un 2% de concentración final) durante 2 minutos y luego deben desecharse en un contenedor para desechos biopeligrosos.

### 3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Sólidos: Agujas, guantes, batas, mascarillas, bolsas de infusión. Líquidos: medio de cultivo, suero fisiológico, citoquinas.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

#### Recogida de los residuos Grupo III

La recogida por parte del operario de la empresa externa se realizará los lunes y en horario de mañana, aproximadamente a partir de las 12 horas y hasta las 14 horas.

Los responsables de cerrar los contenedores una vez estén llenos será de los profesionales de la sala blanca. Una vez cerrados, serán transportados a el hall de la sala blanca de donde serán recogidos por el operario de recogida de residuos de la empresa externa.

El operario debe asegurar que los contenedores estén correctamente etiquetados acorde a la normativa vigente.

La empresa gestora del traslado de los contenedores dispondrá de un camión de recogida de contenedores adecuado a la finalidad y seguirá los principios de seguridad y salud. También asegurará su mantenimiento tanto preventivo como correctivo.

Al finalizar la recogida dentro del centro, los residuos serán trasladados a la planta de transferencia de la empresa gestora para seguir el tratamiento fuera del centro de

 <p>HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA</p>		<p>HSP-CAR30 CAR30_HSP:4-1-BB:CD3 Suspensión para infusión</p>
---	--	--

los residuos, según normativa.

Si en el proceso de la recogida de los contenedores, el operario detecta una incidencia, lo registrará en la hoja de control de retirada de residuos y lo notificará al teléfono 33027 o 30120 (encargada y coordinadora de limpieza y residuos o de limpieza, lavandería y residuos del centro, respectivamente) para su gestión.

#### Trazabilidad de los residuos del Grupo III

Con el fin de conocer el volumen de residuos generado, y su lugar de producción, se realiza un registro donde consta el número de contenedores gestionados y el tipo durante el mes en curso. En este registro también deben constar las incidencias detectadas.

Esta tarea facilitará la declaración normativa de la producción de residuos biosanitarios y citotóxicos.

## 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

Si en el proceso de la recogida de los contenedores, el operario detecta una incidencia, lo registrará en la hoja de control de retirada de residuos y lo notificará al teléfono 33027 o 30120 (encargada y coordinadora de limpieza y residuos o de limpieza, lavandería y residuos del centro, respectivamente) para su gestión.

En caso de contaminación del personal involucrado en la preparación, envasado o administración del producto celular, se notificará al responsable científico de la actividad y al responsable de bioseguridad de la instalación donde se realizará la actividad y se procederá a visita médica en el servicio de Medicina del Trabajo. Se seguirá el procedimiento descrito en la intranet del Hospital Sant Pau.

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

#### Método de limpieza

En casos de derrames accidentales sobre superficies:

- É Continuar llevando el equipo de protección personal.
- É Colocarse un segundo par de guantes.
- É Cubrir el material derramado con toallas absorbentes de papel.
- É Rocíar/remojar con un producto desinfectante alcohólico.
- É Remover el material después de 30 minutos de inmersión. Usar pinzas si hay objetos punzantes y desechar estas partes en un contenedor para objetos punzantes. Desechar las toallas de papel y los guantes en una bolsa para desechos.
- É Desechar todos los residuos, incluyendo los guantes, como residuos médicos potencialmente infecciosos.
- É Desinfectar y lavar las manos con jabón y agua

En casos de derrame sobre la ropa:

- É Remover toda la ropa contaminada en un recipiente para la lavandería.
- É Desinfectar las superficies de la piel que estaban potencialmente en contacto.
- É Sacarse los guantes y desecharlos como residuos médicos potencialmente infecciosos.
- É Vestir nuevamente ropa limpia.

Cerrar el recipiente con la ropa contaminada y luego blanquearla de acuerdo con los procedimientos del hospital para ropa potencialmente contaminada con material bioinfeccioso.

 <p>HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA</p>		<p>HSP-CAR30 CAR30_HSP:4-1-BB:CD3 Suspensión para infusión</p>
---	--	--

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; en el extremadamente improbable caso de inoculación parenteral del OMG al manipulador, este sería rechazado por el sistema inmune del huésped receptor, al ser un OMG de características alogénicas.