

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/15/08
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 23/10/2015
d) Título del proyecto: CTL019 Modificación genética de células T, infusión intravenosa. Tratamiento de neoplasias de células B en recaída o refractaria.
e) Período propuesto para la liberación:

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: <i>Novartis Farmacéutica SA</i>

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide	<input type="checkbox"/>
	Virus ARN	<input type="checkbox"/>
	Virus ADN	<input type="checkbox"/>
	Bacteria	<input type="checkbox"/>
	Hongo	<input type="checkbox"/>
	Animal	<input type="checkbox"/>
	- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
	- insectos	<input type="checkbox"/>
	- peces	<input type="checkbox"/>
	- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) Humano.		
b) Identidad del OMG (género y especie)		
Células T CD4+ y CD8+ transducidas con un vector deficiente para la replicación, derivado del virus HIV-1, para que expresen a nivel de membrana el receptor de antígeno quimérico (murino/humano) (CAR).		
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:		
Sí.		

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: Alemania, Bélgica, Holanda, Austria, España, Italia, Noruega, Francia (por diferentes compañías del grupo- Novartis Pharma)	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: Estado miembro de la notificación: Alemania, Bélgica, Holanda, Austria, España, Italia, Noruega, Francia. (notificado por diferentes compañías del grupo- Novartis Pharma) . Número de la notificación: N.D.	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: Estados Unidos, Japón, Canadá, Australia (notificado por diferentes compañías del grupo- Novartis Pharma) -Número de la notificación: no aplica.	

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

No se espera impacto ambiental de la liberación del OMG, ya que la liberación de las células T autólogas CTL019 está limitada a la administración del paciente dentro del ámbito hospitalario. De acuerdo con la evaluación del riesgo ambiental, el producto CTL019 no alcanzará, en general, el 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 type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase) Humano
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Homo Sapiens Orden: Primates. Familia: Hominidae. Subfamilia: Homininae.
ii) Género: Homo.
iii) Especie: <i>Homo sapiens.</i>
iv) Subespecie: H. sapiens sapiens.
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Ser humano.

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: i) Sí <input checked="" type="checkbox"/> Las siguientes preguntas no aplican 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

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):	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: El hábitat natural del OMG será las células T humanas, por ejemplo:el microambiente hematopoyético del paciente receptor autólogo.	

5.a) Técnicas de detección

Técnicas de detección habituales en los análisis de células sanguíneas.

5.b) Técnicas de identificación

Técnicas de detección habituales en los 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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
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.		
Los pacientes se analizarán para VIH, HBV y HCV previamente a la donación de sangre y se excluirán del estudio si se obtiene un resultado positivo. Además, el lugar de aféresis está instruido para realizar otras determinaciones de serología virales adicionales según sus guías locales. Aun así, las células autólogas T del paciente se deberían manipular como muestras que potencialmente pueden contener agentes infecciosos en base a que el pre-screening de patógenos que se transmiten por sangre no es exhaustivo y no se puede excluir, completamente, la presencia de estos agentes.		

8. Información sobre reproducción: No aplica para células T Humanas

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

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
(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) <input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia La supervivencia de las células sanguíneas humanas requiere unas condiciones complejas de medio adecuado y unas condiciones de temperatura y CO ₂ determinadas. Las condiciones ambientales fuera del huésped son sustancialmente diferentes y no son apropiadas para la supervivencia de estas células (temperatura, pH, UV, y cambios en las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10.a) Vías de diseminación

La transmisión de células sanguíneas entre individuos únicamente se puede producir vía parenteral. La diseminación en el medioambiente no es posible dada la rápida inactivación de dichas células.



10.b) Factores que afectan a la diseminación

El sistema inmunológico de los individuos que no sean el propio paciente eliminarían 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)

--

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)	<input type="checkbox"/>

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

CTL019 (CART-19) (tisagenlecleucel-T) es una inmunoterapia adoptiva, investigacional contra el cáncer, en la que células T autólogas del paciente se modifican genéticamente para expresar a nivel transmembrana el receptor de antígenos quimérico (CAR) para dirigirse al ligando CD19, localizado en la superficie celular de las células B neoplásicas.

- 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):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector:	
Vector viral derivado del virus HIV-1, deficiente para la replicación, de tercera generación.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
Vector pseudotipado con la envuelta VSV-G y por tanto capaz de transducir numerosos tipos celulares humanos y de distintas especies animales, sin necesidad de que se dividan.	
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) Selección de las células transducidas, mediante citometría de flujo para la detección de la expresión del CAR, que corresponde a la expresión del transgen (el receptor de antígeno quimérico dirigido contra el antígeno CD 19 (CAR-19)).	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
Vector lentiviral deficiente para la replicación y auto-inactivante, y un segmento para la expresión del receptor de antígeno quimérico anti-CD.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>

iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense) transducción.	

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:
 El plásmido de transferencia es un vector totalmente sintético, derivado del HIV-1 auto-inactivante (Self-inactivating, SIN), deficiente para la replicación que contiene una secuencia 5'U3 deletcionada (*long terminal repeat* (LTR)) y una región 3'U3 LTR deletcionada. La transcripción del genoma se produce por un promotor del citomegalovirus humano fusionado con la región 5'RU5. La región 3'RU5 actúa como una señal de poliadenilación. Una señal de poliadenilación secundaria (del SV40) se ha insertado por debajo de la región 3'LTR. El vector también contiene otros elementos regulatorios: (i) la secuencia central polipurina derivada del HIV-1 y la secuencia central de terminación (cPPT/CTS) para una eficiencia de transducción mejorada, (ii) el elemento de respuesta rev del HIV-1 (RRE) para el transporte del ARN (este elemento contiene el tat1 y el rev2 aceptor de *splicing*), (iii) el elemento regulador postranscripcional modificado del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE), donde el promotor y el codón de inicio de la proteína-X se han mutado para prevenir la expresión, para una mejor traducción del ARN y un incremento de la expresión, y por consiguiente aumentar la expresión, y la secuencia de empaquetamiento del HIV-1 para asegurar un empaquetamiento eficiente del ARN en las partículas del vector. El transgen consiste en un fragmento variable monocatenario (scFv) anti-CD19 murino, un dominio transmembrana y una región bisagra CD8 α humana, un dominio humano 4-1BB(CD137) y un dominio de señalización intracelular CD3 ζ (T-cell receptor ζ).
 Las secuencias LTR, la señal de empaquetamiento y la secuencia gag no funcional son de origen del HIV.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: HIV, CMV, HBV de marmota, ratón y humano según lo indicado en el apartado anterior.	
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG Ver el apartado anterior (a).	
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:	
- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input checked="" type="checkbox"/>
- Otros especifíquense):	
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquense:	

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Retrovirus.
iv) Especie: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
v) Subespecie:
vi) Cepa: HIV-1.
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: VIH-1.

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------

En caso afirmativo , especifíquese:
El HIV nativo está clasificado como un organismo de grupo 3. Sin embargo, el vector lentiviral deficiente para la replicación que se utilizará para la transducción de las células T no es patogénico ya que no se pueden producir partículas virales infecciosas tras la transducción.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El gen que codifica para el receptor de antígeno quimérico se introduce en las células T vía transferencia génica con un vector lentiviral y, tras la integración del vector auto-inactivante, las células T autólogas genéticamente modificadas son estables a nivel genético, y el gen introducido constituirá una parte integral del ADN huésped.

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		
El genoma del vector lentiviral deficiente para la replicación está integrado como provirus en el genoma de la célula T. No se podrán ensamblar nuevas partículas virales en la célula huésped final, ya que el gen gag no se puede transcribir dada la ausencia del plásmido que codifica para gag. Además, la pol y todos los elementos accesorios están ausentes en este vector viral. Los transgenes insertados en el vector lentiviral no codifican para factores patogénicos, secuencias codificantes de citoquinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos u otros insertos peligrosos.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: Tras la administración se monitorizarán a los pacientes para analizar la persistencia del CTL019 mediante la técnica de qPCR, diseñada para la detección del transgen, CAR-19.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: La identificación del CTL019 se determinará en las células transducidas mediante la técnica de qPCR. La información de la secuencia obtenida de la secuenciación del vector integrado CTL019 (murino)-HIV-1 'desde el LTR a LTR' es idéntica a la secuencia esperada especificada en el plásmido del transgen.

F. Información sobre la liberación

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

Las neoplasias de células B comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias que incluyen la gran mayoría de las leucemias linfoblásticas aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfomas no Hodgkin (LNH). Los tratamientos actuales para neoplasias de células B incluyen quimioterapia, radioterapia, y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). A pesar de esas modalidades de tratamiento,

muchos pacientes en recaída o refractarios (r/r) son incurables. Resultados tempranos de ensayos clínicos de CTL019, en pacientes con LLC r/r, LNH y LLA han mostrado eficacia antitumoral. Se prevé que CTL019 pueda ofrecer una alternativa terapéutica para los pacientes con neoplasias de células B en recaída o refractarios que no son elegibles para TPH o que han fracasado a un trasplante, y puede ofrecer una respuesta más duradera que las terapias de rescate actuales. CTL019 también puede presentar el potencial suficiente como para reemplazar el TPH, ampliando la elegibilidad de los pacientes y obviando la necesidad de encontrar donantes compatibles, junto con las tasas potencialmente inferiores de mortalidad y morbilidad. No se prevé que haya algún efecto del tratamiento con CTL019 sobre el medioambiente, ni negativo ni positivo.

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): Los ensayos clínicos tendrán lugar en una serie de hospitales dentro de la Comunidad. En España tendrán lugar en el Hospital Sant Joan de Déu.
b) Área del lugar (m ²): (i) lugar real de la liberación (m ²): (ii) área de liberación más amplia (m ²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No se afectará a otras zonas ambientales fuera de la habitación del hospital. Las medidas de contención durante la administración del CTL019 a los pacientes impedirán la liberación del CTL019 al medioambiente. Se utilizará equipamiento de protección personal para prevenir la exposición al CTL019 del personal sanitario implicado en la administración del producto.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplica

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El CTL019 es un tratamiento de una única infusión. La máxima dosis que un paciente puede recibir es 5×10^8 células transducidas viables por dosis.

b) Duración de la operación:

La administración durará un máximo de 30 minutos.

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

Novartis proporcionará una Hoja Resumen de Seguridad con guías para la manipulación segura del producto CTL019, medidas a tomar en caso de derrames accidentales, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y de desechos. Estas medidas se han tomado con el fin de evitar cualquier liberación de CTL019 en el medio ambiente.

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

Las habitaciones de los hospitales deben cumplir completamente las condiciones de higiene requeridas para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos.

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

No se han observado efectos específicos del OMG en el medio ambiente durante ensayos clínicos previos con el CTL019.

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):
Primates.

ii) Familia (plantas):
Hominidae.

iii) Género:
Homo.

iv) Especie:
Homo sapiens.

v) Subespecies:
Homo sapiens sapiens.

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano.

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

El propósito de administrar el medicamento CTL019 es el tratamiento de neoplasias de células B. Actuar sobre el CD19 con células T que expresen el anti-CD19 CAR ha mostrado ser efectivo eliminando neoplasias de células B avanzadas y posee el potencial para un beneficio clínico en pacientes que de lo contrario tendrían, actualmente, pocas opciones terapéuticas.

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

No se esperan otras interacciones.

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, salvo los pacientes que reciben el producto autólogo CTL019. La exposición requiere la inyección directa del CTL019. Los individuos inmunodeprimidos distintos a los pacientes, no recibirán la terapia CTL019. Personas con un sistema inmune funcional eliminarían las células CTL019 en caso de inyección accidental. El contacto de exposición simple a la sangre de un paciente tratado no provocará la transmisión del CTL019 ya que CTL019 se inactiva rápidamente en 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

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:
Ninguno
b) De otros organismos al OMG:
Ninguno
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:
No aplica

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No se han llevado a cabo simulacros a parte de los ensayos clínicos descritos con anterioridad.

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

Se realizará un seguimiento de los pacientes durante 15 años tras el momento de la infusión, siguiendo las guías de las autoridades sanitarias. En el protocolo de largo seguimiento, se llevarán a cabo evaluaciones bianuales y anuales en pacientes que hayan recibido el producto de infusión CTL019, tal y como recomiendan la FDA, la EMA y otras autoridades sanitarias acorde con las guías relevantes. Todos los pacientes que o bien completen el estudio o discontinúen prematuramente tras la infusión del CTL019 se incluirán automáticamente en este protocolo en el momento en el que completen o discontinúen el estudio (se entregarán consentimientos informados/asentimientos específicos para este protocolo). Una o dos veces al año los pacientes se visitaran el hospital para realizarse un exámen físico y documentar la historia clínica (incluyendo medicaciones concomitantes y efectos adversos) con especial atención a los signos de eventos relacionados con el vector lentiviral como nuevas neoplasias, nueva incidencia o exacerbación de alteraciones neurológicas preexistentes, nueva incidencia o exacerbación de alteraciones reumatológicas u otra alteración autoinmune, o nueva incidencia de alteraciones hematológicas. Además, los laboratorios evaluarán los puntos finales de seguridad de rutina, la persistencia del vector CTL019 y la replicación del lentivirus competente (RCL).

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

Ver sección H1.

6. Frecuencia del seguimiento

Ver sección H1.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Novartis proporcionará una Hoja Resumen de Seguridad con guías para la manipulación segura del producto CTL019, medidas a tomar en caso de derrames accidentales, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y de desechos. Estas medidas se han tomado con el fin de evitar cualquier liberación de CTL019 en el medio ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No hay unas medidas especiales para evitar la diseminación de los OMGs fuera del lugar de la liberación, ya que las células T transducidas no pueden diseminarse fuera del organismo del paciente.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos producidos serán el material que se haya utilizado durante la administración del CTL019 al paciente, incluyendo bolsas de criopreservación y vías de infusión que hayan estado en contacto con el producto CTL019.

3(b) Tratamiento de residuos

Se realizará un tratamiento de inactivación de residuos como en el caso de cualquier residuo potencialmente infeccioso que se genere en la práctica médica habitual.

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

Novartis proporcionará una Hoja Resumen de Seguridad con guías para la manipulación segura del producto CTL019, medidas a tomar en caso de derrames accidentales, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y de desechos. Estas medidas se han tomado con el fin de evitar cualquier liberación de CTL019 en el medio ambiente.

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

Descontaminación con desinfectantes.

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 aplican otros a parte de la respuesta de emergencia en caso de una inyección accidental de personal sanitario, que consistirá en la desinfección del lugar de la inyección y el seguimiento en el caso de que aparezcan síntomas relacionados con una reacción inmune contra el producto CTL019.