

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/17/07
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	28 Abril 2017
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico abierto, piloto, para evaluar la seguridad y eficacia de linfocitos T autólogos que expresan de forma aumentada TCR específicos de NY-ESO-1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IIIb o IV
e) Período propuesto para la liberación:	01 Agosto 2017-31 Diciembre 2018

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Adaptimmune LLC
-------------------------------------	------------------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide <input type="checkbox"/> Virus ARN <input type="checkbox"/> Virus ADN <input type="checkbox"/> Bacteria <input type="checkbox"/> Hongo <input type="checkbox"/> Animal <input type="checkbox"/> - mamíferos <input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T humanos - insectos <input type="checkbox"/> - peces <input type="checkbox"/> - otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
b) Identidad del OMG (género y especie)	El producto en investigación tiene el nombre de NY-ESO-1c²⁵⁹T, y se trata de linfocitos T autólogos específicos del paciente que se han transducido con un vector lentivírico (LV) autoinactivante (SIN) que codifica un receptor de células T (TCR) de alta afinidad específico contra el antígeno tumoral NY-ESO-1.

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

El vector vírico no tiene capacidad de replicación y el transgén del TCR se integra de forma estable en los linfocitos T transducidos, de forma que no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano.

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 o países: FR y GB	

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: FR y GB - Número de la notificación: todavía no disponible	

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: EE. UU. - Número de la notificación: N/A	

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

El producto en investigación son células T autólogas específicas de los pacientes y son para infusión intravenosa directamente al mismo paciente que ha donado las células. En el caso improbable de que las células se expongan al medio ambiente, p. ej. se liberen accidentalmente de su recipiente, perderían la viabilidad con rapidez y las secuencias del vector se perderían. Esto se debe a que los linfocitos T manipulados genéticamente solo pueden sobrevivir *ex vivo* en ciertas condiciones de cultivo celular. Por lo tanto, sin estas condiciones, las células no pueden permanecer viables ni conservar su funcionalidad. Por consiguiente, el riesgo ambiental derivado de la eliminación inapropiada de residuos o del producto no utilizado, o la diseminación accidental durante la manipulación del producto, se considera insignificante.

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 **Pacientes humanos**

- insectos

- peces

- otro animal (especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

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

3. Distribución geográfica del organismo: **No aplicable**

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

Sí No No se sabe

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

i) Sí

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental	<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: **No aplicable**

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:	

5.a) Técnicas de detección:

No aplicable

5.b) Técnicas de identificación:

No aplicable

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE: No aplicable		

8. Información sobre reproducción: **No aplicable**

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 aplicable**

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

(viii) larvas

(ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: **No aplicable**

10.a) Vías de diseminación:

No aplicable

10.b) Factores que afectan a la diseminación:

No aplicable

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 aplicable

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético

ii) Eliminación de material genético

iii) Sustitución de una base

iv) Fusión celular

v) Otro (especifíquese)

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

TCR es un receptor específico de células T que les permite reconocer anomalías particulares en la superficie de las células diana (células infectadas viralmente o células cancerígenas). Cada TCR reconoce un fragmento específico de una proteína (epítipo peptídico). Normalmente los pacientes tienen una gran variedad de células T, que reconocen muchos epítomos diferentes en la superficie de las “células diana”. Es posible que tengan solo unas pocas, o que no tengan ninguna, que sean capaces de reconocer las células cancerígenas anómalas.

El carcinoma de células escamosas esofágico de Nueva York-1 (NY-ESO-1) es un antígeno del cáncer que está presente en la superficie de las células del CPNM. En el laboratorio de investigación se han identificado las células T que matan específicamente células cancerosas al reconocer el NY-ESO-1 en la superficie de la célula. El TCR determina la especificidad de la célula T.

Se pueden generar células T que reconozcan NY-ESO-1 mediante la transferencia de los genes para el TCR específico de NY-ESO-1 a las células T, que de otro modo no serían específicas para este antígeno. Los genes del TCR se transportan a las propias células T del paciente mediante un lentivirus. Los ensayos clínicos iniciales han demostrado la viabilidad general y el potencial clínico de las terapias con receptores de células T modificados por genes como tratamientos para el cáncer, y se observó regresión del tumor en pacientes tratados con terapias de receptores de células T modificados por los genes MART1, gp100, DMF5 y WT1 [Morgan et al, 2006; Johnson et al, 2009, Robbins et al, 2011]. Los datos recogidos hasta ahora sugieren que las células T específicas de NY-ESO-1 generadas de esta manera mejorarán la respuesta inmunitaria del paciente a su CPNM.

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: El vector de transferencia es un vector auto-inactivado (del inglés SIN: self-inactivating vectors), es un vector lentiviral incompetente para replicación. El vector lentiviral (VL) NY-ESO-1^{c259}T es un material de partida esencial que se necesita para fabricar células T de NY-ESO-1^{c259}T.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de mamíferos	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/> Otras, (especifíquense) Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector El vector lentiviral expresa el transgén NY-ESO 1 TCR. El vector de transferencia es un vector auto-inactivado (del inglés SIN: self-inactivating vectors) derivado del VIH que está compuesto de una LTR 5' y una LTR 3' U3 eliminada. La transcripción de los transgenes se elimina del promotor de ef-1α de los mamíferos. El transgén se compone de las cadenas α y β de TCR unidas por una secuencia de salto de enlace del péptido 2A para garantizar la expresión equivalente de ambas cadenas. El vector también contiene el tracto de polypurine central y la secuencia de terminación central (cppt/CTS) para una mayor eficiencia de transducción, el elemento de respuesta rev (RRE) para transporte de ARN, y la secuencia de empaquetamiento. Los vectores anteriores también contenían el elemento WPRE para mejor traducción de ARN; aunque se necesita WPRE para mejorar la producción de lentivirus, contiene una proteína truncada denominada proteína X del virus de la hepatitis de la marmota, la cual se integra en el genoma de la célula huésped y ha demostrado ser oncogénica en determinadas circunstancias. Por este motivo, resulta deseable eliminarla del vector del lentivirus, a fin de mejorar el perfil de seguridad del producto final.	
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)	<input checked="" type="checkbox"/> Transducción (<i>ex vivo</i>)

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

fragmento de inserción pELNS-NY-ESO-1 c259

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
El plásmido pELNS- NY-ESO-1c259 contiene el transgén del TCR NY-ESO-1c259 para que se exprese en los linfocitos T diana; está representado esquemáticamente en la figura anterior.

Está diseñado para que sea un vector autoinactivante (SIN) que contiene una LTR en 5' y una LTR en 3' a la que se ha eliminado U3. Entre las LTR está el transgén, formado por las cadenas α y β del TCR específico contra NY-ESO-1, y un promotor génico, que inicia la expresión génica del TCR.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
El promotor génico sirve para iniciar la expresión del transgén del TCR NY-ESO-1c259 en los linfocitos T diana. El transgén del TCR NY-ESO-1c259 codifica un TCR de alta afinidad específico contra NY-ESO-1.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input type="checkbox"/>
- Otros especifíquense):	(X): El organismo receptor son las células T humanas (células T de los pacientes). El fragmento de inserción se integra en los linfocitos T del paciente <i>ex vivo</i> y estos se vuelven a infundir al paciente.

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Ser humano
- 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:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?	Sí <input 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 vector vírico no tiene capacidad de replicación y el transgén del TCR se integra en los linfocitos T diana, que no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano.

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente: Las células transducidas no sobreviven fuera del huésped, por lo que no hay posibilidad de detectarlas en el medio ambiente.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Las células transducidas se identifican usando citometría de flujo que detecta la expresión del receptor recombinante de células T (TCR) en la superficie celular.

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los linfocitos T autólogos modificados genéticamente (NY-ESO-1^{c259}T) en pacientes elegibles con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado. El organismo receptor son las células T humanas (del paciente). El fragmento se integra en los linfocitos T del receptor *ex vivo* y estos se vuelven a infundir al paciente. No se espera ningún beneficio para el medio ambiente.

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

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

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El estudio se llevará a cabo en los siguientes centros: Centro: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Investigador Principal: Dr. Víctor Moreno Dirección: Av. Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre Investigador Principal: Dr. Luis Paz-Ares Dirección: Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid
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 aplicable
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplicable

4. Método y amplitud de la liberación: **No aplicable**

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Los pacientes recibirán un total de 5×10^9 de células transducidas (intervalo: 1×10^9 - 6×10^9) mediante infusión intravenosa, con la posibilidad de recibir una segunda infusión. Se espera que participen un total de aproximadamente 2 pacientes entre los dos centros españoles. Los pacientes elegibles que presenten progresión de la enfermedad documentada después de la infusión inicial y que presenten tumores que expresen el antígeno objetivo adecuado, serán elegibles para una segunda infusión de linfocitos NY-ESO-1^{c259}T.
b) Duración de la operación: Se estima que el ensayo clínico se iniciará en España alrededor de agosto de 2017 y se completará hacia fines del 2018. No es posible proporcionar el momento exacto de administración del producto en investigación, ya que esto depende de la identificación de los pacientes elegibles y su condición clínica. Se

espera que 1 sujeto por centro sean elegible para recibir el producto de investigación durante este período.

La administración de la infusión durará alrededor de 15-30 minutos y le será proporcionada al paciente en la 7ª visita del estudio.

Tras la infusión inicial, los sujetos que tengan una respuesta confirmada (o tengan una enfermedad estable durante más de 4 meses) serán elegibles para una segunda infusión. Esta segunda infusión se administrará en la 5ª visita al centro del estudio durante esta segunda fase del estudio.

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

El Promotor proporcionará a todos los centros formación sobre el estudio, incluida formación sobre recepción, almacenamiento y manipulación del producto de linfocitos T. El Promotor también proporcionará al centro un Manual sobre aféresis y producto de linfocitos T.

El producto de linfocitos T se ha diseñado utilizando lentivirus autoinactivantes. Como parte del análisis de liberación antes de enviar el producto de linfocitos T desde el fabricante al centro, el RCL debe ser negativo.

El producto de linfocitos T congelado se envía a la persona responsable del centro en envases criogénicos validados a través de un mensajero especializado. El producto se congela en bolsas recubiertas por otra bolsa para facilitar su manipulación segura. El producto se retira del envase criogénico y se conserva en nitrógeno líquido hasta que se necesite para su infusión.

Cuando el paciente se encuentra listo para la infusión, se retira el producto de linfocitos T congelado del nitrógeno líquido y se transfiere congelado a un contenedor sellado a la cabecera del paciente. El producto de linfocitos T congelado deberá ser transportado hasta el lugar donde se encuentra el paciente por personal clínico con la formación adecuada, a fin de conservar la cadena de custodia.

El producto de linfocitos T se descongelará en un baño de agua al lado de la cama del paciente, de acuerdo con los procedimientos estándar de la institución para productos sanguíneos congelados. Una vez descongelado el producto de linfocitos T, se infundirá en el paciente.

No se esperan peligros adicionales además de los encontrados cuando se administran productos de células sanguíneas no genéticamente modificadas o cuando se manipula la muestra de sangre del paciente. Deben utilizarse guantes y delantal siguiendo los procedimientos locales estándar para manipulación de productos celulares o sanguíneos congelados.

Todo el material que entre en contacto con el producto de linfocitos T (p. ej., plásticos, agujas, guantes, gasas, algodones, etc.) deberá tratarse como residuos sanitarios e incinerarse/eliminarse de conformidad con los procedimientos locales del centro (hospital).

La limpieza de la habitación después de la infusión de linfocitos T se realizará siguiendo los procedimientos estándar del hospital para productos sanguíneos. No se necesitan medidas especiales de limpieza ni desinfección.

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

No aplicable

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

Hasta el 27 de enero de 2017, 64 sujetos han recibido tratamiento con NY-ESO-1^{c259}T en 5 ensayos clínicos de Adaptimmune en las indicaciones de mieloma múltiple (sujetos con y sin trasplante), sarcoma sinovial, melanoma, cáncer de ovario y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

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): **No aplicable**

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecies:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:

viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar:

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

La estrategia terapéutica tras NY-ESO-1^{c259}T, conocida como terapia adoptiva de linfocitos T (ACT), consiste en la alteración genética de los linfocitos T propios de una persona con cáncer para potenciar su actividad antitumoral, la expansión de estos linfocitos *in vitro* y la reinfusión al paciente. El objetivo fundamental del proceso es estimular y aumentar la respuesta inmunitaria de linfocitos T potentes y específicos contra un antígeno.

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

No aplicable

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor, un carácter más invasivo, etc.?

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

Especifíquese:

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

No aplicable

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 aplicable.**

- 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:
El vector se analiza para Lentivirus competente para replicación (RCL) y se confirma que es RCL negativo al expedirse. Asimismo, el vector se somete a procesos de lavado durante los procesos de fabricación de linfocitos T varias veces y las células se mantienen a 37 °C durante 12-14 días. Con este procedimiento, la presencia de partículas víricas libres en el producto final resulta improbable, ya que los lentivirus no son estables a 37 °C durante más de 48 horas.
- b) De otros organismos al OMG:
El producto es linfocitos T autólogos genéticamente modificados, derivados de un paciente humano individual para uso únicamente en ese individuo. Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosos, de modo que no representan un riesgo para el entorno y su liberación no supone un riesgo de posible transferencia de genes a o desde otras especies.
- c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:
Por favor, ver respuesta al apartado b).

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 aplicable

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

No aplicable

H. Información sobre el seguimiento

PCR, RCL (infectividad y QPERT)

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable

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

No aplicable

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplicable

5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento de cada uno de los pacientes durante 15 años desde su última infusión de linfocitos T para detectar posibles Acontecimientos Adversos (AA) tardíos de acuerdo con las exigencias de la FDA y la EMA respecto a ensayos clínicos de terapia génica (FDA, 2006a; FDA, 2010; EMEA, 2009).

6. Frecuencia del seguimiento

Se supervisará RCL mediante un ensayo basado en PCR que detecta y mide copias de la codificación del gen para la proteína de envoltura del vector, es decir, la proteína G del virus de estomatitis vesicular (VSV-G), que es necesaria para el ensamblaje de las partículas lentivirales infecciosas pseudotipadas pero está ausente de la columna vertebral del vector. Se realizarán pruebas de RCL y supervisión en:

- El producto de la célula, mediante el cual se realizarán pruebas bajo la dirección de la instalación de fabricación responsable de la producción del vector.**
- Se recogerán las PBMC del sujeto antes de la infusión de las células T**

transducidas y luego a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento. Si estas son negativas en todos los momentos durante el primer año, se recogerán anualmente muestras de PBMC hasta que se interrumpan las evaluaciones de persistencia o hasta el año 15, lo que ocurra antes. Las muestras se archivarán en el biorepositorio centralizado de Adaptimmune.

• Si se detectan copias de ADN de VSV-G en cualquier momento del primer año tras la infusión, se activará el protocolo de supervisión de seguridad. Las muestras de los sujetos seguirán sometiendo a pruebas para detectar copias de ADN de VSV-G hasta que estas no se detecten durante 3 evaluaciones anuales consecutivas, y después se recogerán muestras de los sujetos anualmente hasta el año 15 y se archivarán en el repositorio de biomarcadores centralizado de Adaptimmune o hasta que se interrumpan las evaluaciones de persistencia.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza de la sala tras la infusión de las células T seguirá los procedimientos estándar del hospital para productos sanguíneos. No se requiere ninguna medida especial de limpieza ni desinfección.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El lentivirus competente para replicación (RCL) es un riesgo teórico asociado con el uso de vectores lentivirales; sin embargo, no se ha detectado nunca RCL in vitro ni in vivo. Se recogerán muestras de sangre de los pacientes para análisis de RCL antes de la infusión de linfocitos T transducidos y a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. El análisis de RCL busca una codificación genética concreta de la proteína que envuelve el vector. Si estos análisis son negativos en todos los momentos de análisis del año, las muestras se recogerán y archivarán durante un máximo de 15 años después de la infusión; sin embargo, si se obtiene un resultado positivo, se informará al Investigador y se citará al paciente para repetir la prueba lo antes posible. El Equipo de revisión de seguridad y el Comité de gobierno de seguridad del Promotor realizarán una revisión. Si el segundo análisis también es positivo, se pospondrán las infusiones a todos los sujetos que reciben células modificadas con el mismo lote de vectores. Se programará la leucaféresis del sujeto con un análisis positivo confirmado y se realizará un RCL biológico sobre el producto de dicha leucaféresis. El análisis biológico de RCL evalúa si existe producción activa de partículas víricas infecciosas desde del producto de la leucaféresis. Si se obtiene un resultado positivo de RCL biológico, se interrumpirán todas las infusiones de linfocitos NY-ESO-1^{c259}T y se abordará un plan de acción con las autoridades reguladoras y con expertos. No se tratará a otros sujetos hasta que no se acuerde, elabore y revise un plan.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos incluyen plásticos como los dispositivos de infusión intravenosa, bolsas de infusión vacías, agujas, guantes, delantales, gasas, algodones y otro material desechable utilizado para infundir el producto de linfocitos T en cada paciente individual.

3(b) Tratamiento de residuos

Todo el material que entre en contacto con el producto de linfocitos T (p. ej., plásticos, agujas, guantes, gasas, algodones, etc.) deberá tratarse como residuos sanitarios e incinerarse/eliminarse de conformidad con los procedimientos locales del centro (hospital).

Cualquier producto de linfocitos T que requiera destrucción deberá eliminarse en bolsas de residuos sanitarios, de acuerdo con las normas de seguridad para residuos biológicos.

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 Promotor proporcionará a todos los centros formación sobre el estudio, incluida formación sobre recepción, conservación y manipulación del producto de linfocitos T. El Promotor también proporcionará al centro un Manual sobre aféresis y producto de linfocitos T.

En caso de producirse un derrame accidental, deberá informarse al promotor del estudio sobre la causa del derrame (p. ej., fallo del envase) y se estimará el volumen o la proporción perdida de producto de linfocitos T. Si el derrame se ha producido como consecuencia de un fallo de la bolsa o del material de envasado del producto, estos deberán conservarse para su inspección, si resulta posible.

Dado que el volumen de producto de linfocitos T es pequeño (aprox. 200 ml), resulta poco probable que un derrame requiera manipulación especial; sin embargo, si el producto de linfocitos T se derrama en combinación con volúmenes más grandes de fluidos corporales, puede resultar adecuado proceder a otra limpieza de la zona utilizando un equipo de descontaminación apropiado.

Deberán utilizarse las directrices siguientes como nivel mínimo de limpieza del derrame de producto de linfocitos T. Si los procedimientos o SOP locales son más exigentes, deberán seguirse estos. Recuerde que no debe permitirse que el producto de linfocitos T derramado se seque, ya que aumenta la posibilidad de que se produzcan aerosoles.

Materiales

- Guantes (no estériles, guantes de exploración médica desechables)
- Delantal desechable
- Protección de los ojos

- Gránulos que liberan cloro (si se encuentra disponible)
- La solución desinfectante adecuada para descontaminación (preferiblemente solución de hipoclorito, p. ej. solución HYPO-CHLOR o lejía de hipoclorito sódico con 10.000 ppm; el peróxido de hidrógeno al 6% es una solución alternativa apropiada para superficies que puedan dañarse si se utiliza hipoclorito)
- Solución detergente o agua para aclarado
- Toallas de papel u otro material absorbente adecuado
- Pinzas o espátulas desechables
- Contenedor para objetos punzocortantes para desechar objetos punzocortantes o vidrios rotos, si procede
- Bolsa de desechos médicos adecuada para elementos potencialmente infecciosos, para desechar material no punzocortante
- Instalaciones de lavado de manos, con jabón y desinfectante de manos

Procedimiento

- Póngase los guantes y el delantal. Si el derrame es suficiente para que exista un riesgo de salpicadura, utilice protección para los ojos
- Si una bolsa de producto está rota, coloque la bolsa (y cinta o envoltura si procede) en otra bolsa para residuos sanitarios con material absorbente en el fondo y, si resulta posible, conserve el material para su inspección.
- Si el derrame se ha producido sobre la ropa, deberá quitarse esta con cuidado para evitar mayor contaminación. La ropa contaminada deberá desinfectarse de conformidad con la política institucional local o, en caso de contaminación abundante, eliminarse
- Lave la piel que pueda estar contaminada con jabón y desinfectante para manos
- Si el derrame se ha producido sobre el suelo, aplique gránulos que liberen cloro directamente sobre el derrame, si dispone del producto.
- Siga las instrucciones del fabricante de los gránulos sobre tiempo de contacto, o deje actuar durante 15 minutos; limpie con toallas de papel
- Si no dispone de gránulos, coloque toallas de papel desechables dos veces sobre la zona del derrame para absorberlo y contenerlo y, a continuación, vierta solución desinfectante sobre el derrame hasta empapar las toallas
- Siga las instrucciones del fabricante del desinfectante sobre tiempo de contacto, o deje actuar durante 15 minutos
- En caso de presencia de vidrios rotos o material punzocortante, en primer lugar aplique solución sobre el derrame y a continuación retire con cuidado los trozos de vidrio con pinzas o espátulas desechables e introdúzcalos en el contenedor de punzocortantes, antes de limpiar como se ha explicado anteriormente
- Deseche el material absorbente utilizado, el residuo contaminado y los guantes y el delantal empleados en una bolsa de residuos sanitarios
- Lave la zona afectada con detergente y agua
- Deberá lavarse las manos con jabón y desinfectante de manos después de realizar la limpieza

Si durante el derrame o la limpieza el producto de linfocitos T entra en contacto con piel lesionada, se sufre una lesión con punzocortantes o una aguja o si la salpicadura alcanza los ojos, la nariz o la boca, deberá seguirse la política local

para incidentes por inoculación.

La monitorización de la presencia o persistencia de linfocitos T genéticamente modificados se aplicará a todas aquellas personas que reciben linfocitos T genéticamente modificados (y también de modo similar a las personas que sufran el caso improbable de administración accidental o involuntaria).

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

La sala del centro en el que se administre IMP se tratará tras la administración con una solución de Vikron al 2 % o hipoclorito recién preparado (10.000 ppm).

Todas las células transducidas por TCR que tengan que ser destruidas deberán eliminarse en bolsas de residuos clínicos para autoclave, de conformidad con las normas locales de seguridad para residuos biológicos.

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

Ni los pacientes ni el personal del hospital entrarán en contacto con las células transducidas por el vector viral durante o después de la administración del IMP. Todos los materiales que estén en contacto con el IMP (por ejemplo, recipientes de plástico, agujas, guantes, gasas, algodón, etc.) se tratarán como residuos clínicos y se incinerarán o eliminarán de acuerdo con los procedimientos locales del centro (hospital).

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

Las agencias reguladoras y la comunidad de terapia génica han examinado previamente las medidas que se deben adoptar si se confirmara un LCR en un sujeto (FDA 2000). Sin embargo, dado que las probabilidades y las características de un LCR son desconocidas, no se han desarrollado planes concretos. No obstante, todos están de acuerdo en que el paciente debe ser aislado hasta que exista un entendimiento claro de qué tratamiento va a recibir.

Los distintos enfoques debatidos en el supuesto de tratar a un paciente en estas circunstancias son las siguientes:

- **Administrar tratamientos antirretrovirales con el objetivo de determinar el genotipo LCR.**
- **Realizar un seguimiento intensivo del paciente en consulta con expertos en terapias génicas, investigadores del estudio, médicos especialistas en VIH, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el Comité de Ética correspondiente.**

- **Informar a los funcionarios de salud pública locales.**
- **Identificar las parejas sexuales y proporcionar intervención y asesoramiento apropiado.**