

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/17/11
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	16/05/2017
d) Título del proyecto:	“Ensayo clínico abierto de fase I para evaluar la seguridad y la actividad antitumoral de los linfocitos T autólogos que expresan receptores de linfocitos T mejorados específicos para la alfafetoproteína (AFP^{c332}T) en pacientes positivos para HLA-A2 con hepatocarcinoma (HC) avanzado.”
e) Período propuesto para la liberación:	Septiembre 2017- Diciembre 2018

2. Notificador

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

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"/> 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 AFP^{c332}T, 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 AFP.

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: DE, 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: DE y FR - 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	<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"/> Pacientes humanos
- 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):
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 <input 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 type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:		
Atlántico	<input type="checkbox"/>	

Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input 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 No No se sabe

En caso afirmativo

- a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

Asexual

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

(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: **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

El resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética es que los linfocitos T de un paciente expresen un receptor de linfocitos T (TCR) con afinidad potenciada. Como parte del sistema de vigilancia inmunitaria natural, los linfocitos T de los pacientes tienen TCR que reconocen péptidos procedentes de proteínas intracelulares presentadas por el sistema HLA. Para evitar enfermedades autoinmunitarias, los TCR naturales tienen una afinidad baja por los péptidos derivados de proteínas propias y, por tanto, responden mal frente a los antígenos cancerosos. La modificación genética introduce un TCR con afinidad potenciada en el linfocito T de manera que este reconocerá un péptido producido específicamente por una célula cancerosa y responderá frente al mismo.

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.	
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 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. Se amplificó una forma larga de la secuencia cppt/CTS (546 bases) a partir del clon molecular NL4-3 y se incorporó en la estructura central del vector donde estaba indicado. El promotor EF1 α se ~~ó~~ del plásmido disponible en el mercado pTracer-CMV2 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) (Kim, 1990). Los genes TCR α y β fueron proporcionados por Adaptimmune separados mediante el factor «de escisión» 2A de picornavirus, que se deriva de la secuencia publicada con la adición de un conector Gly-Ser-Gly entre la proteína terminal NH2 y el péptido 2A para mejorar la eficiencia de escisión (Szymczak, 2004). La secuencia de omisión de la unión del péptido 2A garantiza la expresión equivalente de ambas cadenas (nota: la secuencia 2A no se muestra en el mapa de restricción). El vector también contiene el tracto central de polipurina y la secuencia de terminación central (cppt/CTS, por sus siglas en inglés) (Sirven; 2000) para mejorar la eficiencia de la transducción, el elemento de respuesta rev (RRE, por sus siglas en inglés) para transporte de ARN y la secuencia de empaquetamiento de Psi.

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>) |

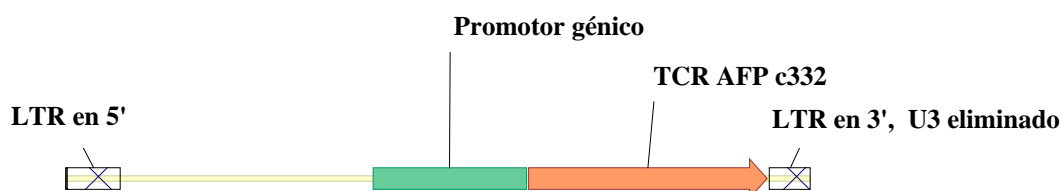
5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

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-AFP c332 TCR

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

El plásmido pELNS-AFP c332 contiene el transgén del TCR AFP c332 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 AFP, 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 AFP c332 en los linfocitos T diana. El transgén del TCR AFP c332 codifica un TCR de alta afinidad específico contra AFP.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- 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 *ex vivo* 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 de forma estable en los linfocitos T transducidos, 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 (AFP^{c332}T) en pacientes positivos para HLA-A2 con Carcinoma Hepatocelular (CHC) avanzado. El organismo receptor es humano, 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 directo 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: **No aplicable**

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): El estudio se llevará a cabo en los siguientes centros:</p> <p>Centro: Hospital Universidad de Navarra Investigador Principal: Dr. Bruno Sangro Dirección del centro: Av. de Pío XII, 36, 31008 Pamplona, Navarra</p> <p>Centro: Hospital Clínic Barcelona Investigador Principal: Dr. Jordi Bruix Dirección del centro: Villarroel, 170 - 08036 Barcelona</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>(i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>(ii) área de liberación más amplia (m²):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No aplica</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplica</p>

4. Método y amplitud de la liberación:

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Este ensayo es un ensayo de aumento escalonado de la dosis y evaluará 3 dosis de células transducidas después del tratamiento con quimioterapia para eliminar los linfocitos, con un diseño de aumento progresivo de la dosis de 3+3. Las dosis para cada grupo de dosis de células son las siguientes:</p> <p>Grupo 1a y 1b: $0,1 \times 10^9$ (intervalo: $0,08 \times 10^9$ - $0,12 \times 10^9$) de células transducidas (3-6 pacientes por grupo).</p> <p>Grupo 2: 1×10^9 (intervalo: $0,8 \times 10^9$ - $1,2 \times 10^9$) de células transducidas (3-6 pacientes).</p> <p>Grupo 3: 5×10^9 (intervalo: 1×10^9 - 6×10^9) células transducidas (3-6 pacientes).</p> <p>El reclutamiento del estudio es competitivo, se espera que participen aproximadamente 2 pacientes en los dos centros españoles, pero no es posible predecir qué dosis recibirán los pacientes.</p> <p>Una segunda infusión de linfocitos AFP^{c332}T, se le puede administrar a ciertos pacientes elegibles que presenten progresión de la enfermedad documentada después de la infusión inicial y que presenten tumores que expresen el antígeno objetivo adecuado.</p>
<p>b) Duración de la operación:</p>

Se estima que el ensayo clínico se iniciará en España alrededor de septiembre 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 sea elegible para recibir el producto de investigación durante este período.

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

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

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.

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.

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

AFP^{c332}T no se ha probado anteriormente, este es un ensayo realizado por primera vez en humanos. No hay información de liberaciones anteriores.

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 AFP^{c332}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

Los lentivirus con capacidad de replicación (RCL) representan un riesgo teórico asociado al uso de vectores lentivíricos; nunca se ha detectado un RCL *in vitro* o *in vivo*. Se realizará un seguimiento de los RCL en los pacientes que hayan recibido los linfocitos T mediante una prueba basada en la PCR que detecta y mide las copias del gen que codifica la proteína de la envuelta del vector, concretamente la proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), necesaria para el ensamblaje de las partículas lentivíricas infecciosas seudotipadas pero ausente en la estructura básica del vector. El seguimiento mediante la prueba de detección de RCL se realizará en las siguientes muestras:

- **El producto celular, en cuyo caso la prueba de RCL se llevará a cabo por el personal del centro de producción encargado de la producción y liberación del vector (o bajo la dirección de este centro).**
- **Muestras de PBMC del paciente que se obtendrán antes de la infusión de los linfocitos T transducidos así como 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento. Si el resultado de estas pruebas es negativo en todos los puntos temporales durante el primer año, las muestras de PBMC se recogerán una vez al año hasta que se dejen de realizar las evaluaciones de detección de persistencia vírica o hasta el año 15, lo que ocurra primero.**

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, 2006b; Documento Informativo de la FDA (Briefing document); guías de la EMEA,

2009).

6. Frecuencia del seguimiento

Los pacientes se visitarán y se les realizará una analítica los meses 3, 6 y 12 durante el primer año tras la infusión. Los pacientes acudirán de visita al centro y se les extraerán muestras cada 6 meses desde el año 2 hasta el 5, y una vez al año desde el año 6 hasta el 15 (antecedentes médicos; exploración física; acontecimientos adversos; exposición a agentes mutagénicos, agentes antitumorales y otros medicamentos). Si un paciente recibe una segunda infusión de linfocitos T, se empieza a contar de nuevo desde esta fecha. Estas evaluaciones se realizarán durante la fase de intervención del estudio hasta que se produzca progresión de la enfermedad y, a partir de entonces, durante una fase de seguimiento a largo plazo (LTFU). Una vez finalizada la fase de intervención, los pacientes entrarán en la fase LTFU.

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 AFP^{c332} 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 emparar 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

Todo el material de infusión utilizado y los linfocitos T transducidos con el TCR que tengan que destruirse, deberán ponerse en bolsas de residuos clínicos para autoclave, de acuerdo con las normas de seguridad locales sobre 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

No aplicable

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 genética 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 genéticas, 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.**

