

**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/19/04   |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | 13/12/2018   |
| d) Título del proyecto:                          | “Estudio piloto aleatorizado de fase Ib/IIa, para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de células T autólogas que expresan de forma aumentada TCR específicos de NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) solos o en combinación con la terapia anti-PD1 en pacientes HLA-A2+ con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o recidivante NY-ESO-1 o LAGE-1a-positivo.” |
| e) Período propuesto para la liberación:         | De junio de 2019 (primera visita del primer paciente) a abril 2021 (última visita del último paciente) (22 meses).   |

**2. Notificador**

|                                     |                     |
|-------------------------------------|---------------------|
| Nombre de la institución o empresa: | GlaxoSmithKline R&D |
|-------------------------------------|---------------------|

**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"/> | Células T humanas                |
| - 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, también llamado GSK3377794, está compuesto por linfocitos T autólogos específicos del paciente que se han transducido con un vector lentiviral autoinactivante (GSK3988862A) que codifica un receptor de células T (TCR) dirigido a reconocer los antígenos NY-ESO-1/LAGE1.

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

El vector lentiviral no tiene capacidad de replicación y el transgén del TCR se integra de forma estable en el genoma de los linfocitos T transducidos *ex vivo* con el vector lentiviral. Las células T transducidas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o el cultivo celular *ex vivo*.

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: NL |                             |

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:   |                             |
| ES, FR (Tener en cuenta que las presentaciones anteriores del OMG fueron realizadas por el sponsor anterior, Adaptimmune. GSK asumió el patrocinio de estos estudios clínicos NYESO-1 en julio de 2018). |                             |
| - Número de la notificación:   |                             |
| B/ES/17/07 (ES), TG2867 y TG3702 (FR)  |                             |

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: US y Canadá
- Número de la notificación: NSN-19849 (Canadá), N/A para US

#### 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 improbable caso de que las células se expongan al medio ambiente (por ejemplo: liberadas accidentalmente de su contenedor), perderían rápidamente la viabilidad y las secuencias del vector se perderían. Esto se debe a que los linfocitos T modificados genéticamente solo pueden sobrevivir *ex vivo* en determinadas condiciones de cultivo celular. Por lo tanto, sin esas condiciones, las células perderán su viabilidad y funcionalidad. Consecuentemente el riesgo ambiental derivado de la eliminación inadecuada de residuos o productos no utilizados, o bien 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 type="checkbox"/> |
| - insectos  | <input type="checkbox"/> |
| - peces   | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal   | <input type="checkbox"/> |
| (especifique el phylum y la clase)                              |                          |
| Otros, (especifíquense): <a href="#">Linfocitos T autólogos</a> |                          |

**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 aplica**

|   |                             |                                     |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| 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

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí  No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí  No

4. Hábitat natural del organismo No aplica

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

5. a) Técnicas de detección

No aplica

**5. b) Técnicas de identificación**

No aplica

**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 aplica

**8. Información sobre reproducción No aplica**

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 aplica**

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

i) endosporas

ii) quistes

|       |                           |                          |
|-------|---------------------------|--------------------------|
| 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 (especifiquense)    | <input type="checkbox"/> |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia No aplica

**10. a) Vías de diseminación**

No aplica

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

No aplica

**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 aplica

**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 (especifiquese)             | <input type="checkbox"/>            |

**2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética**

La transferencia adoptiva de células T (ACT) es un abordaje terapéutico que utiliza los linfocitos T del paciente. Los linfocitos T se obtienen por leucoféresis y se diseñan para expresar un TCR específico de tumor, expandido *in vitro* y vuelto a infundir en el paciente con el objetivo de generar una respuesta inmune antitumoral mediada por células T.

El NY-ESO-1 es un antígeno del cáncer que está presente en varios tipos de tumores, incluido el CPNM. Los ensayos clínicos previos que utilizaron ACT con células T dirigidas contra el antígeno NY-ESO-1 mostraron respuestas objetivas entre el 40- 60 % en pacientes con sarcoma sinovial, melanoma metastásico y mieloma múltiple (Robbins, 2011; Robbins, 2015; Rapoport, 2015).

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:   |                                     |
| GSK3988862A es un vector lentiviral autoinactivado (del inglés SIN: self-inactivating vectors), es un vector incompetente para la replicación.   |                                     |
| GSK3988862A es un material de partida esencial que se necesita para la fabricación de GSK3377794.  |                                     |
| GSK3988862A se produce por transfección transitoria de células HEK-293 (células embrionarias humanas de riñón), seguido de la purificación y la concentración del sobrenadante recogido. |                                     |
| 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

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

El vector viral codifica el transgén del TCR que está integrado de manera estable en el genoma de las células T diana. Las células T transducidas se identifican mediante citometría de flujo, utilizando el reactivo Dextramer con un marcador fluorescente para medir la expresión de TCR recombinante en la superficie de las células T transducidas. Por otro lado, el número de copias del vector en las células T transducidas se cuantifica utilizando el método qPCR.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector

GSK3988862A es un vector lentiviral autoinactivado derivado del virus de inmunodeficiencia humano-1 (VIH-1) que está compuesto de una LTR 5' y una LTR3' a la que se ha eliminado U3. La transcripción de los transgenes se elimina del promotor de EF-1 $\alpha$  de los mamíferos. El transgén se compone de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del TCR unidas por una secuencia de salto de enlace del péptido picornavirus 2A para garantizar la expresión equivalente de ambas cadenas. El vector también contiene el tracto de poli-purina central (cPPT) y la secuencia de terminación central (CTS) para una mayor eficiencia de transducción, el elemento de respuesta rev (RRE) para transporte del ARN y la secuencia de empaquetamiento de psi.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

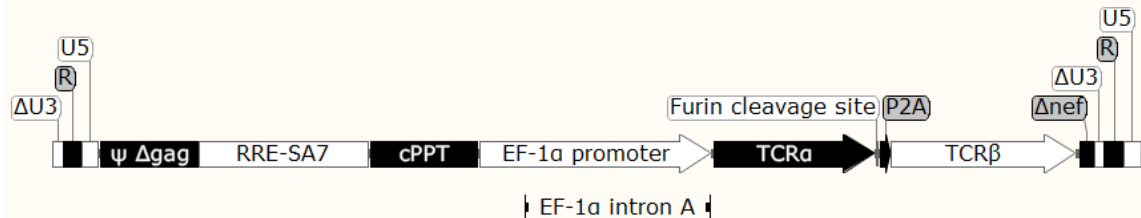
5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:



Provirus GSK3988862A

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

El plásmido ADB934 contiene el transgén TCR NY-ESO-1<sup>c259</sup> para que se exprese en los linfocitos T diana; está representado esquemáticamente en la figura anterior.

El vector de transferencia es un vector autoinactivante (SIN) derivado del VIH-1 que contiene una LTR 5' y una LTR en 3' a la que se ha eliminado U3. El plásmido ADB934 completo se sintetizó químicamente utilizando secuencias publicadas y el transgén TCR. La secuencia del promotor EF-1 $\alpha$  se obtuvo a partir del plásmido pTracer-CMV2 disponible comercialmente. Los genes  $\alpha$  y  $\beta$  del TCR se generaron a partir del clon 1G4 de células T humanas (Li et al. 2005), posteriormente se aumentó la afinidad y se optimizó el codón.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

El promotor EF-1 $\alpha$  sirve para dirigir la expresión del transgén del TCR NY-ESO-1<sup>c259</sup> en los linfocitos T diana. El transgén del TCR NY-ESO-1<sup>c259</sup> permite que las células T transducidas reconozcan las células tumorales que expresan NY-ESO-1/LAGE-1.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros (especifíquense): El organismo receptor son las células T humanas derivadas del paciente. Tras la transducción *ex vivo*, el inserto se integra en las células T del paciente que se vuelven a inducir en el mismo paciente. La integración no es específica de sitio.

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

No

No se sabe

Especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

**2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente**

El vector viral no tiene capacidad de replicación y el transgén del TCR está integrado de manera estable en el genoma de las células 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

No

No se sabe

En caso afirmativo:

- a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?
- animales
- plantas
- otros

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:

Las células transducidas no son capaces de sobrevivir fuera del huésped, por tanto, no hay posibilidad de detectarlas en el medio ambiente.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Las células transducidas se identifican utilizando citometría de flujo, que detecta la expresión del TCR recombinante en la superficie celular y mediante PCR, que detecta el vector integrado en el interior de las células T.

**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, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de los linfocitos T autólogos modificados genéticamente (NY-ESO-1<sup>c259</sup>T) en pacientes elegibles con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado. No se espera ningún beneficio o daño al medio ambiente.

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

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

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

|  |
|--|
| <p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>El estudio se va a llevar a cabo en los siguientes centros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- START Madrid Group, HM CIOCC, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España</li> <li>- START Madrid-FJD, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España</li> <li>- Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España</li> <li>- Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España</li> <li>- Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España</li> </ul> |
| <p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): La liberación se llevará a cabo dentro de los hospitales y no se requiere que sean de un tamaño determinado para el ensayo clínico.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</p>   |
| <p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: 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>Los pacientes recibirán una única dosis de <math>5 \times 10^9</math> células transducidas (rango: <math>1 \times 10^9</math>- <math>6 \times 10^9</math>) mediante infusión intravenosa en el día 1 del estudio. Se espera que participen un total de aproximadamente 4 sujetos de los cinco centros españoles.</p>   |
| <p>b. Duración de la operación:</p> <p>Se estima que el ensayo clínico se iniciará en España alrededor de Julio de 2019 y se completará hacia finales de 2019. No es posible proporcionar el tiempo exacto de administración del producto en investigación, ya que depende de la identificación de los pacientes elegibles durante el examen médico y de su condición clínica. Se espera que 1 o 2 sujetos por centro sean elegibles para</p> |



recibir el producto en investigación durante este periodo.

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

Los linfocitos T procedentes de sangre periférica de los pacientes se transducen *ex vivo* con el vector lentiviral en instalaciones de fabricación por contrato fuera de España. Ningún paciente o miembro del personal entrará en contacto directo con el vector lentiviral.

El promotor proporcionará a todos los centros la formación sobre el estudio, incluyendo formación sobre la recepción, almacenamiento y manipulación del producto de células T. También recibirán formación sobre como prevenir la contaminación, sobre la adecuada eliminación de los desechos y sobre el uso de los equipos de protección personal (PPE) adecuados.

El producto de linfocitos T se ha diseñado utilizando lentivirus autoinactivantes. Las pruebas de [detección de lentivirus replicativos competentes \(RCL\)](#) se realizarán por los responsables de la fabricación y liberación del vector.

Una vez que los linfocitos T transducidos llegan al centro, deben almacenarse inmediatamente a  $\leq -130^{\circ}\text{C}$  en nitrógeno líquido o en un congelador mecánico hasta la fecha de infusión. Los linfocitos T transducidos no deben descongelarse hasta inmediatamente antes de la infusión. El producto debe descongelarse en un baño de agua a  $37^{\circ}\text{C}$  al lado de la cama del paciente o en una instalación centralizada. Debe verificarse visualmente la completa descongelación del producto y la evaluación de cualquier posible agregado visual. El producto celular no debe ser lavado ni procesado de otra manera. Las células deben infundirse en el paciente sin demora. En caso de que el producto se descongele en una instalación centralizada, el personal clínico debidamente capacitado debe transportarlas hasta la localización donde está el paciente para preservar en todo momento la cadena de custodia.

No se esperan peligros adicionales además de los encontrados al administrar productos de células sanguíneas o al manipular la muestra de sangre del paciente. El equipo de protección personal debe usarse siguiendo los procedimientos locales estándar para el manejo de productos celulares o sanguíneos congelados.

Todo el material que entre en contacto con los linfocitos T transducidos (por ejemplo: plásticos, agujas, guantes, gasas, algodón, etc.) deberá tratarse como residuos sanitarios infecciosos o de categoría III y se incinerará/eliminará de acuerdo con los procedimientos locales del centro (hospital).

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

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

No aplica

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 19 de septiembre de 2018, 99 sujetos habían sido expuestos a GSK3377794 para el tratamiento de mieloma múltiple, melanoma, sarcoma sinovial, liposarcoma de células redondas/mixto, cáncer de ovario y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

GSK3377794 no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano y no es infeccioso, por tanto, no representan un riesgo para el medio ambiente o la salud humana. Hasta la fecha, no ha habido incidentes de liberación de GSK3377794 en el medio ambiente o exposición a seres humanos que no sean los pacientes que recibieron la infusión de GSK3377794. Por otro lado, no se han reportado casos de RCL.

**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental**

1. Nombre del organismo diana (si procede) No aplica

|                                       |
|---------------------------------------|
| 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<sup>c259T</sup>, conocida como terapia adoptiva de linfocitos T (ACT), consiste en una alteración genética de los linfocitos T propios de un paciente con cáncer para potenciar su actividad antitumoral, la expansión de estos linfocitos *in vitro* y la reinfusión en el paciente. El objetivo fundamental del proceso es estimular y aumentar la respuesta inmunitaria de los linfocitos T potentes y específica contra un antígeno.

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

No aplica

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

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 aplica

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG No aplica

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

c) 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 expandirse. 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.

d) De otros organismos al OMG:

El producto consiste en 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, por lo tanto, no presentan un riesgo para el entorno y su liberación no supone un riesgo de posible transferencia potencial de genes hacia y desde otras especies.

- e) Consecuencias probables de la transferencia de genes:  
Por favor, ver respuesta en el apartado d.

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 aplica

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

No aplica

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la administración de NY-ESO-1<sup>e259</sup>T a los pacientes, se utilizará un método de PCR para controlar la persistencia de células T autólogas modificadas genéticamente. Además, se controlará también la formación de RCL mediante un ensayo basado en PCR que detecta y cuantifica las copias del gen que codifica la proteína de la envoltura del vector, a saber, la proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que es necesaria para el ensamblaje de partículas lentivirales infecciosas pseudotipadas, pero ausentes de la estructura del vector. [Una vez que los pacientes salgan del ensayo clínico, se les ofrecerá participar en un estudio de seguimiento a 15 años en el que se controlará la formación de RCL. Durante este estudio, se obtendrán las muestras y se analizarán en un laboratorio central.](#)

### 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

Todos los pacientes serán seguidos durante un periodo de 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). Estas evaluaciones se recopilarán en la Fase Intervencionista del estudio hasta la progresión de la enfermedad como lo define iRECIST, y posteriormente, en el protocolo LTFU 208750.

### 6. Frecuencia del seguimiento

Se realizarán pruebas de RCL y supervisión en:

- [En el estudio de seguimiento 208750 se obtendrán muestras de RCL, para evaluar la seguridad, que se analizarán en el laboratorio central. Este ensayo lo realizará GSK para todos los participantes que reciban el tratamiento GSK3377794.](#)
- El producto celular, mediante el cual se realizarán pruebas bajo la dirección de la instalación de fabricación responsable de la producción del vector
- Se recogerán las [células mononucleares de sangre periférica \(PBMC\)](#) 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, las muestras de PBMC se recolectarán y archivarán hasta los 15 años después de la infusión. Si se detectan copias de ADN de VSV-G en cualquier momento del primer año tras la infusión, las muestras de los pacientes se analizarán hasta que ya no se detecten copias de del gen lentiviral en el sujeto.

## **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 células T seguirá los procedimientos estándar del hospital para productos sanguíneos. No 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 el análisis de RCL como se describe arriba.

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

Todo el material que entre en contacto con el producto del linfocito T (por ejemplo: plásticos, agujas, guantes, gasas, algodones, etc.) deben tratarse como residuos sanitarios infecciosos.

### **3. (b) Tratamiento de residuos**

Todo el material que entre en contacto con el producto de linfocitos T deberá 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**

No se esperan riesgos adicionales además de los encontrados al administrar productos de células sanguíneas o al manipular las células de sangre del paciente. Por lo tanto, los PPE, los métodos y los procedimientos adecuados deben usarse siguiendo los procedimientos locales estándar para el manejo de productos celulares o sangre congelada.

En el caso de producirse un derrame accidental, después de tomar las medidas y

precauciones inmediatas como se sugirió anteriormente, deberá informarse al promotor del estudio sobre la causa del derrame (por ejemplo: mal funcionamiento del empaquetamiento) 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 una 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), es improbable que un derrame requiera una manipulación especial; sin embargo, si el producto de linfocitos T se derrama en combinación con grandes volúmenes de fluidos corporales, **puede resultar adecuado proceder a otra limpieza de la zona utilizando un equipo de descontaminación apropiado, es decir, el equipo de descontaminación del hospital responsable de manejar los materiales potencialmente peligrosos.**

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

*Las siguientes indicaciones pueden usarse como un nivel mínimo para limpiar el derrame del producto de células T. Si los procedimientos locales o SOP requieren medidas adicionales, entonces se deberán aplicar. Tenga en cuenta que el producto de las células T derramadas no debe dejarse secar ya que esto aumentaría el porcentaje de producción de aerosol.*

### - Materiales:

- Guantes (no estériles, guantes de exploración médica desechables)
- Bata desechable
- Protección de los ojos
- Gránulos que liberan cloro (si se encuentra disponible)
- La solución desinfectante adecuada para la descontaminación (preferiblemente solución de hipoclorito, por ejemplo, solución HYPOCHLOR 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
- Contenedor para objetos punzocortantes para desechar objetos punzocortantes o vidrios rotos, si procede.
- Bolsa de desechos 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 del hospital 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 empañar las toallas.
- Siga las instrucciones del fabricante del desinfectante sobre tiempos 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 a 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 materiales punzocortantes o una aguja o si la salpicadura alcanza los ojos, la nariz o la boca, deberá seguirse la política del hospital para incidencias por inoculación.*

### 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

Todos los materiales que entran en contacto con el producto en investigación (por ejemplo: recipientes de plástico, agujas, guantes, gasa, 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 confirma un RCL en un sujeto (FDA, 2000). Sin embargo, dado que las probabilidades y las características de un RCL 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 se 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 RCL.
- Realizar un seguimiento intensivo del paciente en consulta con expertos en terapias genéticas, investigadores del estudio, médicos especialistas en VIH, la Agencia Española del Medicamento 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.