

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/19/20
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	30 de Julio de 2019
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico de fase II, abierto y de un solo grupo para evaluar la administración de linfocitos T ADP-A2M4 SPEAR™ a pacientes con sarcoma sinovial o liposarcoma mixoide/de células redondas avanzados
e) Período propuesto para la liberación:	Desde Noviembre de 2019 hasta Enero de 2022.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Adaptimmune LLC 351 Rouse Blvd. Philadelphia, PA 19112 – USA
--

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 medicamento en investigación (MI) se define como linfocitos T autólogos del paciente ADP-A2M4 transducidos con un vector lentivírico (VL) autoinactivante sin capacidad replicativa que codifica un receptor de linfocitos T (TCR) específico de gran afinidad contra el antígeno tumoral MAGE-A4

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 replicativa y el transgén del TCR se integra de forma estable en los linfocitos T transducidos, 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: **FR, GB**

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: **EEUU y Canadá**
- Número de la notificación: **N/A**

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

--

El producto en investigación son linfocitos T autólogos del paciente para infusión intravenosa directamente al mismo paciente que ha donado los linfocitos. En el caso improbable de que se expongan los linfocitos al medio ambiente, por ejemplo, que se salgan del envase de forma accidental, perderían viabilidad rápidamente.

Es posible que el producto a base de linfocitos T modificados genéticamente en investigación entre en contacto con otras personas en el centro/hospital propuesto en España aparte de los pacientes. Por ejemplo, este contacto podría tener lugar si los profesionales sanitarios o los médicos se lesionan accidentalmente con una aguja, o si se exponen al producto después de haberlo vertido o durante la eliminación de residuos.

Las lesiones producidas accidentalmente con una aguja pueden producirse en cualquier procedimiento en el que se utilice una aguja para la infusión de un medicamento; en el entorno clínico, este riesgo se reduce al permitir el acceso a ADP-A2M4 solo a profesionales sanitarios que han recibido la formación adecuada y que toman las medidas de seguridad necesarias para prevenir tales lesiones (por ej., procedimientos de seguridad, vestimenta protectora...). Los profesionales sanitarios que atiendan a los pacientes del ensayo clínico seguirán los procedimientos “de precauciones universales” usados en la manipulación de cualquier producto hemoderivado humano. En dichos procedimientos universales, la sangre y el resto de fluidos corporales se tratan como potencialmente infecciosos y se requiere el uso de protección individual.

Debido a que el producto deja de ser viable rápidamente fuera del cultivo celular, el contacto con el producto en investigación mediante la piel o cualquier otro órgano sensorial después de haberlo vertido o durante la eliminación de residuos no representa un riesgo manifiesto. Incluso en el caso de que los linfocitos transducidos conservaran su viabilidad durante varias horas, deberían administrarse mediante una infusión intravenosa para que se produjera algún acontecimiento adverso que pudiera guardar relación con la modificación genética. Si no, los riesgos serían similares a los de la exposición a un producto hemoderivado no modificado genéticamente.

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	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T de <i>Homo Sapiens</i>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre No aplica

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 <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 aplica

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

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

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

9. Capacidad de supervivencia No aplica

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo		
i) endosporas	<input type="checkbox"/>	
ii) quistes	<input type="checkbox"/>	
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>	
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>	
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>	
vi) huevos	<input type="checkbox"/>	
vii) pupas	<input type="checkbox"/>	
viii) larvas	<input type="checkbox"/>	
ix) otras (especifíquense)		

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 (especifíquese) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado buscado de la modificación genética es que los linfocitos T de un paciente expresen un receptor de linfocitos T (TCR) con mayor afinidad. Como parte del sistema de vigilancia inmunitario natural, los linfocitos T del paciente poseen TCR que reconocen los péptidos derivados de las proteínas intracelulares presentes en el HLA. Como protección ante enfermedades autoinmunitarias, los TCR naturales poseen una escasa afinidad con los péptidos derivados de las autoproteínas y, por tanto, responden mal a los antígenos del cáncer. La modificación genética introduce un TCR con mayor afinidad en los linfocitos T para que reconozcan y respondan a los péptidos producidos específicamente por una célula cancerosa.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí

No

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 lentivírico autoinactivante sin capacidad replicativa.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de mamífero	
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 :	
<p>El vector lentiviral expresa el transgén que codifica el receptor de linfocitos T MAGE-A4 TCR. El vector de transferencia es un vector autoinactivante derivado del VIH que cuenta con repetición terminal larga (LTR) 5' y LRT 3' U3 eliminada. La transcripción de transgenes la realiza el activador ef-1α mamífero. El transgén se compone de las cadenas α y β de TCR unidas por una secuencia 2A para garantizar la expresión equivalente de ambas cadenas. El vector también contiene el tracto central de polipurina y la secuencia de terminación central (tcpp/STC) para una mayor eficiencia de la transducción, el elemento de respuesta rev (ERR) para el transporte de ARN y señal ψ (psi) de empaquetamiento.</p>	

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

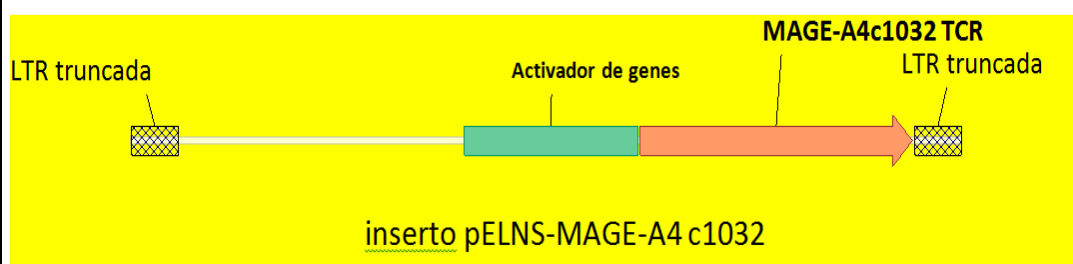
- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense) **Transducción (*ex-vivo*)**

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:



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

El vector lentivírico inserta el transgén TCR que contiene el transgén MAGE-A4 c1032 TCR para su expresión en los linfocitos T diana y se representa de forma esquemática en la anterior imagen.

El inserto de transgén TCR cuenta con repeticiones terminales largas (RTL) 5' y 3' truncadas y está diseñado para ser un vector autoinactivante. Entre las LTR, el transgén está compuesto del TCR específico MAGE-A4 y la expresión genética del TCR se realiza mediante el activador de genes EF1 α mamífero. El esqueleto del plásmido pELNS deriva del plásmido de Dull; una descripción de los elementos de este vector y del procedimiento de clonación asociado se puede consultar en Dull et al, 1998. Una forma larga del tracto central de polipurina y la secuencia de terminación central (tcpp/STC; 546 bases) se amplió desde el clon molecular NL4-3 y se incorporó al vector lentivírico principal. El activador de genes EF1 α mamífero se obtuvo a partir del plásmido pTracer-CMV2 disponible comercialmente (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) (Kim 1990). Los genes TCR α y β fueron suministrados por Adaptimmune separados mediante el factor de segmentación en el picornavirus 2A derivado de la secuencia publicada con un enlace añadido Gly-Ser-Gly entre la proteína terminal NH2 y el péptido 2A para mejorar la eficiencia de la segmentación (Szymczak 2004). La secuencia 2A sin enlace peptídico garantiza una expresión equivalente en ambas cadenas. El vector lentivírico también contiene el tcpp/STC (Sirven 2000) para una mayor eficiencia de la transducción, el ERR para el transporte de ARN y señal ψ (ψ) de empaquetamiento.

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

El activador de genes EF1 α mamífero genera la expresión del transgén MAGE-A4 c1032 TCR en los linfocitos T objetivo. El transgén MAGE-A4 c1032 TCR es un TCR específico de MAGE-A4 con gran afinidad para el tratamiento

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): Linfocitos T de *Homo Sapiens*

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"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo **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:

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 replicativa 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 humanos siguientes?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	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:

La presencia y la persistencia de linfocitos T transducidos OMG (que contienen el receptor de linfocitos T) se mide mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) de alta sensibilidad que detecta el número de copias de ADN de Psi (consulte la respuesta 6B). La presencia de la secuencia de ADN de Psi se correspondería con la presencia del OMG, ya que esta secuencia está presente en el OMG.

Los linfocitos transducidos no serán viables fuera del huésped, por lo que es poco probable algún efecto sobre el medio ambiente en caso de diseminación. No obstante, la presencia de la secuencia de ADN de Psi se correspondería con la presencia del OMG.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: **Se someterá a los pacientes a pruebas analíticas en sangre de manera regular. Se usarán muestras de células mononucleares sanguíneas periféricas (CMSP) para cuantificar la secuencia de ADN de Psi e indicar la presencia del OMG. Esta prueba también se utiliza para cuantificar la persistencia relativa del OMG en los sujetos que han recibido la infusión.**

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de la liberación es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los linfocitos T autólogos genéticamente modificados (ADP-A2M4) en pacientes elegibles con tumores positivos uroteliales, de cabeza y cuello y melanoma, sarcoma sinovial o liposarcoma mixoide/de células redondas (MRCLS). El organismo huésped son los linfocitos T (del paciente); el inserto se integra en los linfocitos T del huésped, *ex vivo*, que se infunden de nuevo al paciente. No se prevé ningún beneficio para el entorno

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

No

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): **Participarán 2 centros:**

Uno en Madrid, España:

- **Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Av. Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid**

Uno en Barcelona, España:

- **Hospital Universitario Vall d'Hebron Pg. Vall d'Hebron 119-12, 08035 Barcelona**

- b) Área del lugar (m²): **No aplica**

i) lugar real de la liberación (m²):

ii) área de liberación más amplia (m²):

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: **No aplica**

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: **No aplica**

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

El producto en investigación se administrará a una dosis de $1,0 \times 10^9$ a 10×10^9 linfocitos transducidos mediante una única infusión intravenosa. Se prevé que participen aproximadamente 6 pacientes en los dos (2) centros de España.

b. Duración de la operación:

Se espera que el ensayo clínico empiece en España sobre el mes de octubre de 2019 y que la inclusión concluya en febrero de 2021. No se puede indicar el momento exacto de administración del producto en investigación, ya que depende de la identificación de pacientes elegibles y de su estado clínico. Se espera que haya 2-3 pacientes elegibles por centro para 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:

El promotor proporcionará a todos los centros formación sobre el estudio, incluidos la recepción, almacenamiento y manipulación del producto a base de linfocitos T, incluida la formación pertinente sobre protección individual. El promotor también proporcionará al centro un Manual de aféresis y producto a base de linfocitos T.

El vector lentivírico MAGE-A4 se ha diseñado para ser incompetente para replicación. La tercera generación de sistemas de vectores lentivíricos basados en VIH1 se ha diseñado para ser más segura que las generaciones de vectores lentivíricos anteriores gracias a dos características principales del diseño: 1. el vector es incompetente para replicación y no puede propagarse en células, tejidos u organismos no diana, y 2. la inserción génica es autoinactivante y se integra de forma estable en el genoma. Para garantizar la incompetencia para replicación, los genes de empaquetamiento se separan en tres plásmidos: uno que codifica la proteína Rev, uno que codifica la poliproteína gag-pol y otro que codifica la proteína de la envoltura del vector no VIH-1 (por ej., VSV-G). El vector lentivírico MAGE-A4 (células sobrenadantes y EOP) se somete a una prueba de RCL con un ensayo de infectividad y un ensayo de captura de antígenos p24 VIH-1 como parte de las pruebas para la liberación. El producto a base de linfocitos T mediante transducción llevada a cabo *ex vivo* ADP-A2M4 se ha estudiado para la presencia de la proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) mediante una qPCR como parte

de las pruebas para la liberación. Las pruebas de la VSV-G sirven como indicador suplente de RCL.

El producto a base de linfocitos T congelado se envía a la persona responsable del centro por medio de un transportista especializado en contenedores CryoShipper validados. El producto va congelado en bolsas y se manipulará con un equipo de protección personal (EPP) apropiado. El producto se retira del contenedor y se transfiere a un almacenamiento en nitrógeno líquido hasta el momento de la infusión.

Cuando el paciente esté listo para la infusión, el producto a base de linfocitos T congelado se extraerá del almacenamiento en nitrógeno líquido y se transferirá en un contenedor hermético a pie de cama del paciente. Para mantener la cadena de custodia, el personal clínico con la formación pertinente transportará el producto a base de linfocitos T congelado hasta el paciente.

El producto a base de linfocitos T se descongelará al baño María a pie de cama del paciente o en unas instalaciones centralizadas, según los procedimientos institucionales habituales sobre hemoderivados congelados. Una vez descongelado, el producto a base de linfocitos T se infundirá al paciente.

No se esperan más peligros que aquellos que se presentan al administrar hemoderivados celulares y manipular las muestras de sangre del paciente. Se usarán guantes y batas según los procedimientos locales estándar para la manipulación de hemoderivados o productos celulares congelados.

Todos los materiales que entren en contacto con el producto a base de linfocitos T (como objetos de plástico, agujas, guantes, gasas, discos de algodón, etc.) se tratarán como residuos clínicos y se incinerarán.

La limpieza de la habitación tras la infusión de linfocitos T seguirá los procedimientos habituales del hospital sobre hemoderivados. No se requieren medidas de limpieza ni desinfección especiales.

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

No aplica

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

La seguridad y la actividad antitumoral del medicamento en investigación se están evaluando en estudios clínicos en curso en EE. UU. y Canadá. Hasta el momento, se ha administrado el medicamento en investigación a 17 pacientes. Hasta la fecha, no se ha producido ninguna diseminación accidental del OMG.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede) *Homo Sapiens* (paciente de ensayo clínico en humanos)

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)

El enfoque terapéutico que forma la base de ADP-A2M4 (MAGE-A4^{c1032T}), conocido como tratamiento con linfocitos T adoptivo (ACT), es un tratamiento que usa los propios linfocitos T de un paciente con cáncer, genéticamente modificados, para mejorar la actividad antitumoral, ampliados *in vitro* y reinfundidos en el paciente. El objetivo primordial 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 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 <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 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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>Se analiza la presencia de lentivirus con capacidad replicativa (RCL) en el vector lentivírico, que deberá ser negativa en el momento de la liberación. Además, se hace un lavado del vector varias veces durante los procesos de producción de los linfocitos T y los linfocitos se mantienen a 37°C durante 12-14 días. Por tanto, es improbable que haya presencia de partículas víricas libres en el producto final ya que los vectores lentivíricos recombinantes no son estables a 37°C durante más de 48 horas.</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>El producto está compuesto por linfocitos T autólogos modificados genéticamente, obtenidos de un solo paciente para uso exclusivo en dicho paciente. Los linfocitos T transducidos no sobreviven fuera del cuerpo humano ni son infecciosos, por tanto, no representan riesgo alguno para el medio ambiente en general y su liberación no entraña riesgos de posible transferencia de genes a otras especies.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>Consulte la respuesta anterior (b)</p>

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

Otro riesgo teórico asociado al uso de vectores lentivíricos es la aparición de lentivirus con capacidad replicativa (RCL); no se han detectado nunca RCL ni *in vitro* ni *in vivo*. Se realizará un seguimiento de los RCL en los pacientes que hayan recibido linfocitos T mediante la prueba de PCR que detecta y cuantifica las copias del gen que codifica la proteína de la envoltura del vector, es decir, la proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), como indicador de la presencia de RCL, ya que este gen está ausente en la partícula lentivírica recombinante. Se realizarán pruebas de RCL y seguimiento en el material siguiente:

- **El producto celular; las pruebas de RCL serán realizadas por la planta de fabricación responsable de la producción y liberación del vector o bajo la dirección de esta.**
- **Las muestras de células mononucleares sanguíneas periféricas (CMSP) del paciente que se obtendrán antes de la infusión de los linfocitos T transducidos y, luego, a los 3, 6 y 12 meses y cada año desde el año 2 al 15 tras la infusión. Si los resultados de las pruebas son negativos en todos los puntos temporales durante el primer año, las muestras de CMSP se obtendrán de forma anual hasta la suspensión de las evaluaciones de persistencia o hasta el año 15, lo que suceda antes.**

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 tendrán un seguimiento de 15 años desde el momento de su última infusión de linfocitos T para observar los acontecimientos adversos (AA)

retrasados de acuerdo con los requisitos de la FDA y la EMA sobre ensayos clínicos sobre genoterapia (FDA, 2006a, FDA, 2010 y EMA, 2009).

6. Frecuencia del seguimiento

Se verá a los pacientes y se harán análisis en los meses 3, 6 y 12 del primer año tras la infusión. Luego, se verá a los pacientes en el centro y se extraerán muestras cada 3 meses hasta el año 2 y, luego, cada 6 meses en los años 2-5 y cada año en los años 6-15 (historia clínica, exploración física, acontecimientos adversos, exposición a agentes mutagénicos, agentes antitumorales y otros medicamentos).

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza de la habitación tras la infusión de linfocitos T seguirá los procedimientos habituales del hospital sobre hemoderivados. No se requieren medidas de limpieza ni desinfección especiales.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Otro riesgo teórico asociado al uso de vectores lentivíricos es la aparición de lentivirus con capacidad replicativa (RCL); no se han detectado nunca RCL ni *in vitro* ni *in vivo*. Las muestras de sangre para analizar el RCL se obtendrán antes de la infusión de los linfocitos T transducidos y, luego, a los 3, 6 y 12 meses y cada año tras la infusión. El análisis de RCL busca una codificación genética específica de la proteína de la envoltura del vector. Si los resultados de las pruebas son negativos en todos los puntos temporales durante el primer año, las muestras se obtendrán y archivarán durante un periodo de hasta 15 años después de la infusión. No obstante, si la prueba es positiva, se informará al investigador y se hará una nueva prueba al paciente lo antes posible. El equipo de revisión de la seguridad y el comité ejecutivo de seguridad del promotor llevarán a cabo una revisión. Si el resultado de la segunda prueba es positivo, se pospondrán las infusiones a todos los sujetos que reciban linfocitos modificados con un vector del mismo lote. Se programará la leucaféresis del paciente con una prueba positiva confirmada y se realizará una prueba de RCL biológico con el producto de leucaféresis. Con las pruebas de RCL biológico se evalúa si existe una producción activa de partículas víricas infecciosas del producto de leucaféresis. Si la prueba de RCL biológico resulta positiva, todas las infusiones de linfocitos ADP-A2M4 (MAGE-A4^{c1032}T) se interrumpirán. Se estudiará un plan de acción con las autoridades sanitarias y los expertos como corresponda. No se tratará a ningún otro paciente hasta que dicho plan esté terminado, revisado y aprobado.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos incluirán plásticos, incluidos equipos de infusión intravenosa, bolsas de infusión vacías, agujas, guantes, delantales, gasas, discos de algodón y otros materiales desechables usados en la infusión del producto a base de linfocitos T a cada paciente individual.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales que entren en contacto con el producto a base de linfocitos T (como objetos de plástico, agujas, guantes, gasas, discos de algodón, etc.) se tratarán como residuos biológicos y se incinerarán.

Los productos a base de linfocitos T que haya que destruir se desecharán en bolsas de residuos clínicos para esterilización en autoclave.

Todos los materiales que entren en contacto con el producto a base de linfocitos T deben tratarse como residuos biosanitarios especiales de clase III.

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, incluidos la recepción, almacenamiento y manipulación del producto a base de linfocitos T. El promotor también proporcionará al centro un Manual de aféresis y producto a base de linfocitos T.

En caso de derrame accidental, se contactará al promotor del estudio con información sobre la causa del derrame (por ejemplo, mal funcionamiento del envase) y un cálculo del volumen o proporción del producto a base de linfocitos T perdido. Si el derrame se debe a un fallo en la bolsa del producto o el material de envasado, estos se conservarán para su investigación, de ser posible.

Dado que el volumen del producto a base de linfocitos T es pequeño (unos 200 ml), es improbable que un derrame requiera un tratamiento especial; no obstante, si el producto se derramase combinado con volúmenes mayores de líquidos corporales, podría ser conveniente aumentar la limpieza de la zona con un equipo de descontaminación apropiado.

Se usarán los siguientes procedimientos como nivel mínimo de limpieza de derrames de productos a base de linfocitos T. Si los procedimientos locales o los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) requieren medidas más exhaustivas, deberán seguirse. No se debe dejar secar el producto a base de linfocitos T derramado, ya que eso aumenta la posible producción de aerosol.

Material

- Guantes (guantes desechables de exploración médica no estériles)**
- Vestimenta protectora desechable (delantal, gorro o bata de laboratorio)**
- Protección ocular**
- Gránulos de cloro (de haberlos)**
- Solución desinfectante para descontaminación (preferentemente solución de hipoclorito, como HYPO-CHLOR o lejía con hipoclorito de sodio de 10.000 ppm; el peróxido de hidrógeno al 6 % es una buena alternativa para**

las superficies dañadas por el hipoclorito)

- Solución jabonosa o agua para aclarar
- Papel absorbente u otro material absorbente adecuado
- Pinzas o cuchara desechables
- Contenedor para objetos punzantes o vidrio roto de haberlo
- Bolsas para residuos médicos adecuadas para artículos potencialmente infecciosos, para la eliminación de material no punzante
- Instalaciones para el lavado de manos, con jabón y desinfectante de manos

Procedimiento

- Póngase los guantes y el delantal. Si el derrame es suficiente para que haya riesgo de salpicaduras, habrá que usar protección ocular
- Si se rompe una bolsa de producto, colóquela (y envuélvala y precíntela si procede) en una bolsa doble de residuos médicos con material absorbente en el fondo y guárdela para su investigación, de ser posible.
- Si el derrame sucede sobre la ropa, esta se quitará de inmediato para evitar una mayor contaminación. Las prendas contaminadas deberán ser desinfectadas según la política institucional local o quizá haya que desecharlas si están muy contaminadas
- Lave las zonas de piel potencialmente contaminadas con jabón y desinfectante de manos
- Si el derrame se realiza sobre el suelo, aplique gránulos de cloro directamente sobre él (de haberlos).
- Siga las instrucciones del fabricante de gránulos sobre el tiempo de contacto o deje actuar 15 minutos y limpie con papel absorbente
- Si no tiene gránulos, coloque papel absorbente ocupando el doble de la superficie del derrame para absorberlo y contenerlo y luego aplique solución desinfectante encima para empapar el papel
- Siga las instrucciones del fabricante del desinfectante sobre el tiempo de contacto o deje actuar 15 minutos
- Si hay vidrio roto u objetos afilados, aplique primero solución desinfectante sobre el derrame, luego retire con cuidado los trozos de vidrio con unas pinzas o cuchara desechables y métalos en un contenedor para objetos punzantes antes de limpiar como ya se ha indicado
- Deseche el material absorbente usado, los residuos contaminados y los guantes y el delantal usados en una bolsa de residuos sanitarios
- Lave la zona afectada con agua y detergente
- Tras la limpieza, las manos se lavarán con jabón y desinfectante de manos

Si, durante el derrame o la limpieza, algo del producto a base de linfocitos T entrase en contacto con alguna herida, con alguna lesión que haya requerido puntos o salpicase en los ojos, la nariz o la boca, se seguirá la política local para incidentes con inoculación.

La supervisión de la presencia y persistencia de linfocitos T modificados genéticamente se aplica a todas las personas que reciban los linfocitos T modificados.

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

Todos los productos a base de linfocitos T se administrarán a los pacientes mediante infusión; una vez completada, los equipos de infusión se irrigarán con solución salina para garantizar que se administra todo el producto y que no queda producto sobrante. Todos los materiales de la infusión usados que haya que destruir se desecharán en bolsas de residuos clínicos para esterilización en autoclave.

En caso de vertido del producto, todos los residuos deben tratarse como residuos biosanitarios especiales de clase III.

En caso de vertido del producto, los procedimientos de limpieza a seguir se describen en la respuesta J1 (anterior).

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No aplica

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

Los organismos reguladores y los profesionales de la terapia génica han tratado previamente las medidas que se van a tomar en caso de que se detecte un RCL biológico confirmado en un paciente del ensayo clínico [FDA, 2006a]. Sin embargo, puesto que se desconocen la probabilidad y las características de un posible RCL, no se ha establecido ningún plan concreto. En el momento de la redacción de este protocolo, se acuerda que el paciente deberá estar aislado y que no se tratará a más pacientes con el mismo tratamiento con receptor de linfocitos T a menos que se acuerde un plan según se ha indicado.

Se han tratado los siguientes enfoques de tratamiento de los pacientes:

- 1. Seguimiento intensivo de pacientes en consulta con el Consejo interministerial de organismos modificados genéticamente y con la Comisión nacional de bioseguridad; así como con la FDA y otras autoridades sanitarias, el NIH, expertos en tratamientos genéticos, investigadores del estudio y médicos especialistas en VIH.**
- 2. Proporcionar tratamientos antirretrovíricos selectivos basados en el genotipado del RCL.**

Imagen 1: Diagrama de flujo de análisis de lentivirus con capacidad replica

