

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/22/09
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	27/05/2022
d) Título del proyecto:	“Protocolo maestro para evaluar la seguridad y la dosis recomendada para la fase 2 de las siguientes generaciones de células T autólogas modificadas con TCR NY-ESO-1/LAGE-1a mejorados, en monoterapia o en combinación con otros agentes, en participantes con tumores avanzados” (209012).
e) Período propuesto para la liberación:	Septiembre del 2022 a Octubre del 2025 (USUV)

2. Notificador

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

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input checked="" type="checkbox"/> Células T humanas
	- insectos <input type="checkbox"/>
	- peces <input type="checkbox"/>

- otro animal especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

El producto en investigación, también denominado GSK3901961, se compone de linfocitos T autólogos que se han transducido con el Vector Lentiviral GSK4004416A, un vector lentiviral autoinactivante que coexpresa un receptor de linfocitos T (TCR) dirigido para reconocer NY-ESO-1/LAGE1-a y el CD8 α . El TCR es capaz de reconocer el antígeno tumoral compartido NY-ESO-1/LAGE-1a motivo de aminoácidos "SLLMWITQC" en complejo con HLA A*02.

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 es competente para replicación. El transgén del TCR y del CD8 α se integran de manera estable en el genoma de los linfocitos T diana después de la transducción *ex vivo* con el vector lentiviral. Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o un 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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país:	

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: NL, DE, SE - Número de la notificación: B/NL/20/012, B/DE/21/PEI4127, B/SE/19/004446-14-2	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: Estados Unidos - Número de la notificación: No aplica	

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

El producto en investigación se basa en linfocitos T autólogos específicos de los

pacientes y se administrará mediante infusión intravenosa directamente en el mismo paciente que ha donado las células. En el caso improbable de exposición de las células al medio ambiente, p. ej., liberación accidental de su recipiente, perderán rápidamente su viabilidad y se producirá la pérdida de las secuencias vectoriales. Esto se debe a que los linfocitos T manipulados genéticamente solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular. Por lo tanto, fuera de este entorno, las células dejarán de ser viables y no conservarán su funcionalidad. Además, se han establecido procedimientos de limpieza en caso de que ocurran derrames accidentales. Todos los materiales que entren en contacto con el OMG deberán tratarse como residuos sanitarios infecciosos o de categoría III y se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos del hospital. Por ello, el riesgo medioambiental derivado de los residuos, o la diseminación accidental durante la manipulación, se considera insignificante.

Como el uso de GSK3901961 se realiza en un centro hospitalario y se limita al paciente, el riesgo relativo a la contaminación del entorno con las células T modificadas genéticamente es mínimo. El vector viral fue diseñado para ser deficiente en la replicación y, por lo tanto, autolimitante, lo que hace imposible la contaminación y la supervivencia a través de la replicación, incluso si hubiera partículas del virus GSK4004416A. Las células T no son capaces de sobrevivir fuera del humano, por lo que el OMG GSK3901961 tiene una vida muy limitada fuera del cuerpo humano y no se espera que tenga un impacto ambiental.

No hay pruebas sobre la posibilidad de transferencia de genes de GSK3901961 a otras especies en las condiciones propuestas de administración. La administración de GSK3901961 se realiza en estrictas condiciones controladas de asepsia; por lo tanto, la transmisión a otras especies en las condiciones propuestas de administración no es probable porque la dosis está contenida en bolsas de sistema cerrado con flujo unidireccional, y la infusión se realiza con un procedimiento totalmente aséptico.

Por último, en caso de transmisión accidental del medicamento autólogo a un sujeto humano alogénico que no sea el objetivo, no se esperarían efectos adversos ya que el sistema inmunitario del individuo no objetivo reconocería las células del donante como no propias y eliminaría el OMG rápida y completamente.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal	<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): Linfocitos T autólogos	

2. Nombre

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

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.		

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:

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

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

<p>El resultado previsto es mejorar la evolución de la enfermedad en pacientes con tumores sólidos.</p> <p>La terapia celular adoptiva (TCA) es un abordaje terapéutico que utiliza los propios linfocitos T del paciente, obtenidos por leucoféresis, modificados para expresar un receptor de linfocitos T (RLT) específico del tumor, expandidos <i>in vitro</i>, y vueltos a infundir en el participante, con el objetivo de generar una respuesta inmunitaria antitumoral de linfocitos T. El antígeno asociado al tumor NY-ESO-1 (carcinoma de células escamosas esofágico 1 de Nueva York) es una proteína asociada al tumor que se encuentra en diversos tipos tumorales. Los epítomos peptídicos específicos de la proteína NY-ESO-1 se procesan y presentan en la superficie de la célula tumoral formando un complejo con una molécula HLA, que puede ser reconocida por las células T. Se ha identificado un péptido de unión a HLA-A2 (SLLMWITQC_{aa 157-165}) que es común a los antígenos NY-ESO-1 y LAGE-1a y que puede ser reconocido por las células T reactivas a NY ESO-1. GSK está desarrollando actualmente un producto de células T-TCR GSK3377794 (Gen1) que consiste en células T autólogas transducidas con un vector lentiviral autoinactivante que</p>
--

codifica un TCR específico de NY-ESO-1 mejorado por afinidad (c259). Los ensayos clínicos anteriores en los que se utilizó TCA con células T dirigidas contra NY-ESO-1 han mostrado respuestas objetivas de entre el 40 y el 60% en participantes con sarcoma sinovial, melanoma metastásico y mieloma múltiple.

A pesar de la alentadora actividad clínica, no todos los pacientes que reciben GSK3377794 (Gen-1) u otras TCA responden al tratamiento. Además, algunos de los pacientes que inicialmente logran tener una respuesta al tratamiento eventualmente acaban cayendo en su enfermedad. Por lo tanto, se están desarrollando las próximas generaciones de células T mejoradas que usan el mismo TCR mejorado por afinidad y además usan (1) ingeniería multicomponente (MCE) para incorporar dentro del vector lentiviral, genes adicionales que codifiquen moléculas que se espera mejoren la función y supervivencia de las células T y/o (2) formas innovadoras de fabricación para células T potencialmente más aptas.

Este estudio investigará tales células T autólogas que han sido diseñadas genéticamente para (a) codificar el mismo TCR de afinidad mejorada (c259) que GSK3377794 (Gen1), y así reconocer con alta afinidad los antígenos tumorales NY-ESO-1 y LAGE-1a, y al mismo tiempo (b) coexpresar moléculas que deberían mejorar la función y supervivencia de las células T (CD8 α).

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:

GSK4004416A es un vector lentiviral incompetente para replicación autoinactivante (SIN) derivado del VIH-1. GSK4004416A es un material de partida fundamental requerido para la fabricación de GSK3901961.

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 los transgenes de TCR y CD8 α , que se integran de manera estable en el genoma de los linfocitos T diana. Los linfocitos T transducidos se identifican por citometría de flujo, que utiliza un reactivo pentámero con una marca fluorescente para medir la expresión del TCR recombinante en la superficie de linfocitos T transducidos. Asimismo, el número de copias del vector en los linfocitos T transducidos se mide utilizando el método qPCR.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: **No aplica**

e) Fragmentos constituyentes del vector

El vector lentiviral GSK4004416A es un vector lentiviral autoinactivante (SIN) derivado del VIH que consta de un LTR 5' y un LTR 3' en el que se eliminó U3. La transcripción transgénica se ve impulsada por el factor estimulante 1 α (EF-1 α) de mamíferos. El transgén está compuesto por el CD8 α seguido por las cadenas α y β del TCR. Para garantizar una expresión equivalente de los tres elementos, están unidos por los factores de omisión del ribosoma del virus de la fiebre aftosa (F2A) y del teschovirus porcino-1 (P2A) 2A. El vector también dispone del tracto de polipurina central (cPPT) y la secuencia de terminación central (CTS) para mejorar la eficacia de transducción, el elemento de respuesta a Rev (RRE) para el transporte del ARN y la secuencia de empaquetamiento psi.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) **(X) 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	<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:

A continuación se muestra una representación esquemática del DNA del provirus GSK4004416A (6361 pb).



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

La secuencia del factor estimulante EF-1 α se obtuvo del plásmido comercial pTracer-CMV2. Los genes del TCR α y β se generaron a partir del clon de linfocito T humano 1G4 (Li et al. 2005) intensificándose la afinidad y optimizándose los codones. El marco de lectura abierta de CD8 α (que es idéntico a la secuencia de CD8 α humana NM_001768.6 de RefSeq) se colocó antes de las cadenas α y β del TCR NY-ESO-1c259. La secuencia CD8 α procede del plásmido pBJ082, un clon de ADNc del gen CD8 α humano realizado a partir de ARNm obtenido de las propias células T del Dr. B. Jakobsen (Adaptimmune).

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

El factor estimulante EF-1 α se utiliza para fomentar la expresión de los transgenes del TCR NY-ESO-1c259 y CD8 α en linfocitos T diana. El transgén del TCR NY-ESO-1c259 permite que los linfocitos T transducidos reconozcan las células tumorales que expresan NY-ESO-1/LAGE1. El complejo TCR-pMHC I está estabilizado por el receptor CD8. Este receptor no se expresa en las células T helper CD4+. La coexpresión de CD8 α en los linfocitos T NY-ESO-1c259 aumenta la unión del complejo péptido-MHC-I (pMHC-I) por parte de la población de linfocitos T CD4+, lo que mejora las funciones auxiliares, incluida la respuesta antitumoral Th1, el reclutamiento de otros tipos de células inmunitarias y facilita la eliminación directa de células tumorales por parte de los linfocitos T CD4+.

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

<p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>El organismo huésped se basa en linfocitos T humanos del paciente. Tras la transducción <i>ex vivo</i>, el inserto se integra en los linfocitos T del sujeto y, posteriormente se vuelven a administrar por infusión al paciente. La integración no es específica de sitio.</p> <p>- Otros especifíquense):</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

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): Primate
ii) Familia (plantas):

iii) Género: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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 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 viral se considera incompetente para replicación y los transgenes del TCR y CD8 α se integran de manera estable en el genoma de los linfocitos T diana, sin capacidad de supervivencia 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"/>
	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:

Las células transducidas no sobrevivirán fuera del organismo huésped por lo que no hay posibilidad de detectarlas en el medio ambiente.

En los pacientes, se recogerán muestras de células mononucleares de sangre periférica para controlar la presencia del OMG. Las muestras se analizarán mediante PCR para detectar la presencia del vector integrado en los linfocitos T.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Los linfocitos T transducidos se identifican utilizando la citometría de flujo, que detecta la expresión de TCR recombinante en la superficie celular, y mediante PCR, que detecta el vector integrado en los linfocitos T.

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 actividad clínica de esta nueva generación de células T-TCR específicas de NY-ESO-1 (c259) modificadas para coexpresar moléculas destinadas a mejorar aún más la eficacia de las mismas. El estudio propuesto pretende evaluar este medicamento en investigación, en participantes con HLA-A*02:01, HLA-A*02:05 y/o HLA-A*02:06 con tumores sólidos positivos para NY-ESO-1 y/o LAGE-1a. No se espera que se produzca un beneficio o daño en 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

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):

El OMG GSK3901961 se liberará durante el ensayo clínico propuesto en los siguientes centros:

Centro	Lugar de administración
HM CIOCC, Hospital Universitario HM Sanchinarro	Ensayos Fases I, planta 3. C/ Oña, 10, 28050 Madrid
Hospital Fundación Jiménez Díaz	Planta Oncología, 6ª Planta. Av. de los Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid	Planta 0. Servicio: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Calle Diego de Velázquez, 1 Pozuelo de Alarcón 28223, Madrid
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Sala Hospitalización Hematología Clínica, Bloque D, Planta 1. C/ Mas Casanovas, 90, 08041 Barcelona.
Hospital Universitario Vall d'Hebron	UTAH (Unidad de Terapias Celulares Avanzadas del Departamento de Hematología) situado en el edificio General del Hospital, planta 6. C/Passeig Vall Hebron 119-129. 08035 Barcelona.

b) Área del lugar (m²):

i) lugar real de la liberación (m²): no se requiere un área específica de liberación. La liberación del OMG se realizará en hospitales, en instalaciones adecuadas para el manejo del OMG en cada una de las instituciones clínicas designadas.

ii) área de liberación más amplia (m²): no se prevé la necesidad de un área de liberación más amplia.

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No es aplicable debido a que la liberación ocurrirá durante el ensayo clínico en instalaciones hospitalarias/clínicas específicas.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No es aplicable debido a que la liberación ocurrirá durante el ensayo clínico en instalaciones hospitalarias/clínicas específicas.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Los pacientes recibirán una dosis de linfocitos T transducidos en el intervalo de 1×10^9 - 8×10^9 en una única infusión intravenosa el Día 1 del estudio. Se espera un total de aproximadamente 5 pacientes de los 5 centros españoles.

b. Duración de la operación:

Se ha previsto el inicio del ensayo clínico en España en septiembre de 2022 y la finalización del reclutamiento en octubre de 2023. No es posible indicar el momento exacto de la administración del producto en investigación, ya que depende de la identificación de los pacientes elegibles durante el cribado y de su estado clínico. Se espera que la última visita del último paciente (USUV) en España para el protocolo 209012 sea en octubre de 2025. Una vez finalizado el protocolo 209012, se invitará a los pacientes a dar su consentimiento a un protocolo independiente de seguimiento a largo plazo 208750 durante 15 años más.

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

Los linfocitos T de la 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 formación sobre el estudio, incluyendo formación sobre la recepción, almacenamiento y manipulación del producto con linfocitos T.

Las pruebas de detección de lentivirus competentes en replicación (RCL) se realizarán en el vector lentiviral y en el OMG por, o bajo la dirección de las instalaciones de fabricación responsables de la fabricación y liberación del vector.

Tras la llegada del producto al centro, se debe conservar a una temperatura $\leq -130^\circ\text{C}$ en fase de vapor de nitrógeno líquido o un congelador mecánico hasta la fecha de infusión. El producto con linfocitos T no se debe descongelar hasta el momento inmediatamente anterior a la infusión. Las células se descongelarán en un baño de agua a 37°C junto a la cama del sujeto o en una instalación centralizada. Se debe realizar una comprobación visual del producto para confirmar que se han descongelado completamente y valorar la presencia de agregados. El producto celular no se debe lavar o procesar de cualquier otra manera. Las células se administrarán por infusión sin demora y, en caso de descongelarse en un lugar distinto al lugar de administración, el personal clínico adecuadamente formado se encargará de su transporte hasta el sujeto para mantener la cadena de custodia.

No se esperan otros peligros adicionales además de los que se pueden encontrar durante la administración de productos con células sanguíneas o en la manipulación de la muestra de sangre del sujeto. El equipo de protección personal (EPP) se debe utilizar conforme a los procedimientos locales estándar para la manipulación de productos celulares o sangre congelada.

Todos los materiales que entran en contacto con el producto (p. ej., plásticos, agujas, guantes, gasa, algodón, etc.) deberán tratarse como residuos sanitarios infecciosos o de categoría III y se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos del hospital.

La limpieza de la sala se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar del

hospital con respecto a hemoderivados. No se requieren medidas especiales de desinfección o limpieza.

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

Todas las administraciones de OMG deben realizarse en un entorno controlado de salas de hospital convencionales en los centros indicados.

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

A fecha de 27 de enero de 2022, 158 pacientes se han expuesto a un OMG relacionado, GSK3377794, para el tratamiento de las siguientes enfermedades: mieloma múltiple, melanoma, sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide/de células redondas, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón no microcítico. No se ha provocado ninguna señal de alarma o preocupación en cuanto a seguridad y parece que en general el OMG es bien tolerado y seguro. Asimismo, no se ha descrito ningún caso de RCL. Los números de notificación de las anteriores liberaciones del OMG GSK3377794 en España son: B/ES/17/07, B/ES/19/04 y B/ES/19/11.

Además, a fecha de 25 de mayo de 2022, en el presente ensayo clínico ya se ha administrado el OMG GSK3901961 a 2 sujetos: 1 en Suecia y 1 en Estados Unidos. No se ha provocado ninguna señal de alarma o preocupación en cuanto a seguridad.

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)

i) Orden y taxón superior (animales):	Primate
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	sapiens
v) Subespecies:	
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	
viii) Patovar:	
ix) Nombre vulgar:	Humano

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

Este tratamiento utiliza los propios linfocitos T del paciente con cáncer modificados genéticamente para mejorar la actividad antitumoral, expandidos *in vitro* y vueltos a infundir en el paciente. El objetivo final del proceso es la estimulación y expansión de una inmunidad de células T potente y específica para el 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

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

Las células T modificadas genéticamente están pensadas para ser específicas del

paciente y se inactivan rápidamente fuera de un huésped adecuado. Por tanto, incluso si se produjera una mínima exposición o liberación accidental, no tendría efectos adversos en el medio ambiente. Se ha realizado el análisis del vector para detectar la presencia del lentivirus competente en replicación (RCL) y se ha confirmado un resultado negativo para RCL. Asimismo, el vector se elimina mediante sucesivos lavados durante los procesos de fabricación de linfocitos T y las células se mantienen a 37°C durante 12 a 14 días. Por lo tanto, no es probable que el producto final presente partículas virales libres.

b) De otros organismos al OMG:

Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosos; por lo tanto, no representan un riesgo para un entorno más amplio, y la liberación no supone un riesgo de transferencia potencial de genes a otras especies.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosos; por lo tanto, no representan un riesgo para un entorno más amplio, y la liberación no supone un riesgo de transferencia potencial de genes a otras especies.

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 hay datos disponibles

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 del producto a los pacientes, se realizarán ensayos de PCR para monitorizar la persistencia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente. Asimismo, el control de RCL se realizará mediante un análisis PCR que detecta y mide las copias del gen que codifica la proteína que recubre al vector, denominada proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) que es necesaria para la producción 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 (208750) 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 se han desarrollado métodos adicionales para monitorizar los efectos del OMG en el ecosistema.

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

En base a los argumentos presentados en G.7. la probabilidad de una transferencia del material genético desde el OMG a otros organismos es improbable. No se implementarán métodos adicionales para detectar cualquier transferencia de material genético desde el OMG a otros organismos durante la liberación propuesta. No se ha considerado la monitorización del ecosistema durante el estudio clínico propuesto.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplica

5. Duración del seguimiento

Todos los pacientes se someterán al seguimiento durante 15 años desde el momento de la última infusión de linfocitos T para la observación de acontecimientos adversos (AA) tardíos conforme a los requisitos de la FDA y EMA para ensayos clínicos con terapia génica. Estas evaluaciones se recogerán en el estudio 209012 hasta la progresión de la enfermedad o hasta que finalice el subestudio y, posteriormente, en el protocolo de seguimiento a largo plazo 208750.

6. Frecuencia del seguimiento

Se realizarán pruebas de RCL y supervisión en:

- El producto celular, de manera que el análisis de RCL se realizará por, o bajo la dirección de las instalaciones de fabricación responsables de la fabricación y liberación del vector.
- Se recogerán las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de los pacientes antes de la infusión de las células T transducidas y a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Si estas pruebas presentan un resultado negativo en todos los puntos temporales durante el primer año, las muestras de CMSP se obtendrán y almacenarán durante un máximo de 15 años después de la infusión; no obstante, si se detectan copias de ADN de VSV-G en cualquier punto temporal durante los primeros 12 meses después de la infusión, se analizarán las muestras del paciente hasta que no se detecten copias del gen lentiviral en el paciente durante 3 análisis consecutivos.
- Una vez que los pacientes salgan del ensayo, se les ofrecerá participar en un estudio de seguimiento de 15 años 208750 en el que se controlará la formación de RCL. Durante este estudio, se obtendrán muestras que se analizarán en un laboratorio central.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza de la sala después de la infusión de linfocitos T seguirá los procedimientos estándar del hospital para hemoderivados. No se requieren medidas especiales de limpieza o desinfección.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El lentivirus competente para replicación (RCL) es un riesgo teórico asociado al uso de vectores lentivirales; nunca se ha detectado RCL *in vitro* o *in vivo*. Las muestras de sangre para el análisis de RCL se obtendrán y analizarán conforme a lo descrito anteriormente.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todos los materiales que entran en contacto con el producto (p. ej., plásticos, agujas, guantes, gasa, algodón, etc.) se tratarán como residuos sanitarios infecciosos.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales que entran en contacto con el producto con linfocitos T se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos del hospital. Cualquier producto con linfocitos T que requiera su destrucción se debe desechar en una bolsa de residuos sanitarios para su esterilización en autoclave, conforme a las normas de seguridad locales para los 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 otros peligros adicionales además de los enfrentados durante la administración de productos con células sanguíneas o en la manipulación de la muestra de sangre del sujeto. Por lo tanto, se deben utilizar EPP, métodos y procedimientos adecuados conforme a los procedimientos locales estándar para la manipulación de productos celulares o sangre congelada.

Si se produce un derrame accidental, después de tomar las precauciones y los pasos inmediatos necesarios que se sugieren a continuación en el apartado J.2, es necesario contactar con el promotor para indicarle la causa del derrame (p. ej., error de funcionamiento del empaquetamiento) y una estimación del volumen o porcentaje del producto con linfocitos T perdido. Si el derrame se debe a un fallo en la bolsa de producto o el material del empaquetamiento, se debe conservar para su inspección por parte del investigador, si fuera posible.

Como el volumen del producto con linfocitos T es bajo (aproximadamente 200 ml), es improbable que un derramamiento precise condiciones especiales de manipulación; no obstante, si el producto con linfocitos T se derrama en combinación con un gran volumen de líquidos corporales, puede resultar apropiado derivar la limpieza de la zona a un equipo de descontaminación adecuado. Un equipo de descontaminación adecuado será el equipo de descontaminación del hospital responsable de la manipulación de materiales potencialmente biopeligrosos.

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

Las siguientes indicaciones se pueden utilizar como mínimo para limpiar el derrame de los productos con linfocitos T. Si los procedimientos locales o procedimientos normalizados de trabajo (PNT) requieren medidas más intensas, se deben seguir sus indicaciones. Cabe destacar que no se debe permitir el secado del producto con linfocitos T derramado ya que esto aumenta la posibilidad de producción de aerosoles.

Se deberán utilizar:

- Guantes (guantes para exploración médica desechables, no esterilizados).
- Delantal desechable.
- Protección para los ojos.
- Granulado con liberación de cloro (si estuviera disponible).
- Solución desinfectante adecuada para la descontaminación (preferiblemente una solución de hipoclorito, p. ej., solución HYPO-CHLOR o 10.000 ppm de lejía de hipoclorito sódico; el peróxido de hidrógeno al 6% es una alternativa adecuada para superficies que pueden verse dañadas por el hipoclorito).
- Solución en detergente o agua para el aclarado.
- Papel absorbente u otro material adecuado.
- Cuchara o pinzas desechables.
- Contenedor de objetos punzantes para desechar objetos punzantes o cristales rotos, si fuera aplicable.
- Bolsa para desechos médicos adecuada para elementos potencialmente infecciosos, para desechar material no punzante.
- Instalaciones para el lavado de manos con jabón y desinfectante.

Procedimiento:

- Ponerse los guantes y el delantal. Si se puede producir un derrame suficiente como para suponer un riesgo por salpicaduras, ponerse la protección para los ojos.
- Si una bolsa de producto está rota, colocar la bolsa (y envolver o recubrir, si fuera aplicable) en una bolsa doble para desechos médicos con material absorbente en el fondo y conservar para investigación, si fuera posible.
- Si hay salpicaduras en la ropa, quitar con cuidado para evitar una contaminación adicional. Desinfectar la ropa contaminada conforme a la política institucional local actual o desechar si estuviera muy contaminada.
- Lavar la piel que se haya podido contaminar con jabón y desinfectante para las manos.
- Si hay salpicaduras en el suelo, utilizar un granulado liberador de cloro directamente en el derrame, si estuviera disponible.
- Seguir las instrucciones del fabricante del granulado con respecto al tiempo de contacto o dejar durante 15 minutos; limpiar con papel absorbente.
- Si no se dispone de granulado, colocar papel absorbente desechable sobre un área dos veces mayor que la zona con el derramamiento para absorber y contener el salpicado, después verter una solución desinfectante para empapar el papel absorbente
- Si hay cristales rotos u objetos punzantes, primero utilizar una solución

desinfectante sobre el vertido, quitar los cristales con cuidado utilizando una cuchara o pinzas desechables e introducir en el contenedor de objetos punzantes antes de limpiar según lo indicado anteriormente.

- Desechar el material absorbente empleado, los desechos contaminados y los guantes y el delantal utilizados en una bolsa para desechos sanitarios.
- Lavar la zona afectada con agua y detergente.
- Lavar las manos con jabón y desinfectante después de la limpieza.

Si durante el derramamiento o la limpieza un producto con linfocitos T entra en contacto con heridas en la piel, se ha visto implicado en una lesión originada por objetos punzantes o cortantes o ha salpicado sobre los ojos, nariz o boca, se deben aplicar los procedimientos del centro hospitalario.

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 (p. ej., artículos de plásticos, agujas, guantes, gasa, algodón, etc.) se tratarán como residuos sanitarios infecciosos de categoría III y se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos 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 la terapia génica han debatido con anterioridad las medidas a tomar en caso de confirmación de un RCL en un participante (FDA 2000). Sin embargo, puesto que se desconocen la probabilidad y características de un RCL, no se ha implementado ningún plan concreto. No obstante, se ha consensuado que el paciente debe aislarse hasta que se comprenda con claridad cómo se debe tratar al sujeto.

Los abordajes debatidos para el tratamiento del paciente son los siguientes:

- Proporción de terapias antirretrovirales dirigidas en base al genotipado del RCL.
- Seguimiento intensivo del sujeto tras consultarlo con expertos en terapia génica, investigadores del estudio, médicos del VIH, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Comités Éticos.
- Informar a los responsables locales de la salud pública.
- Identificar a las parejas sexuales y proporcionar un asesoramiento y tratamiento adecuados.