

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/23/03
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	27/01/2023
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico en fase II, abierto, aleatorizado, no comparativo de ADP-A2M4CD8 en monoterapia y en combinación con nivolumab en pacientes con cáncer ovárico recurrente (SURPASS-3 STUDY/GOG-3084)
e) Período propuesto para la liberación:	Junio de 2023-Septiembre de 2025

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Adaptimmune LLC 351 Rouse Blvd. Filadelphia, PA 19112 – EE. UU
-------------------------------------	---

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
- peces
- otro animal especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Homo*; especie: *H. sapiens* (linfocitos humanos modificados genéticamente)

El producto en investigación (PEI), ADP-A2M4CD8, consiste en linfocitos T autólogos positivos para CD4 y CD8 transducidos con CD8 α _MAGE-A4-c1032, un vector lentivírico autoinactivante (SIN) que expresa un receptor de linfocitos T (TCR) específico con afinidad aumentada por MAGE-A4 y un correceptor adicional CD8 α natural.

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

El vector lentivírico es incompetente para la replicación. Los transgenes del TCR y del correceptor CD8 α están integrados de forma estable en el genoma de los linfocitos T diana después de la transducción *ex vivo* con el vector lentivírico. El linfocito T transducido no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano ni en 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: FR	

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: España	
- Número de la notificación: B/ES/21/13 (España-SURPASS 2), B/ES/19/21 (España-SURPASS)	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: EE. UU., Canadá y RU - Número de la notificación: No disponible 	

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

El producto en investigación consiste en linfocitos T autólogos específicos del paciente para infusión intravenosa directamente al mismo paciente que ha donado los linfocitos. En el improbable caso de que los linfocitos se expongan al medio ambiente, p. ej., que se salgan del envase de forma accidental, rápidamente dejarían de ser viables. El motivo es que los linfocitos T manipulados genéticamente solo pueden sobrevivir *ex vivo* en condiciones especiales de cultivo celular.

Es posible que el producto en investigación basado en linfocitos T modificados genéticamente entre en contacto con personas que no sean pacientes en el centro clínico/hospital propuesto en España. Por ejemplo, podría suceder si un profesional médico o un trabajador sanitario sufre una lesión por punción de aguja o por exposición accidental tras un derrame o durante la eliminación de residuos.

Las lesiones por punción de aguja pueden producirse en cualquier procedimiento en el que se utilice una aguja para la infusión de un medicamento; en un entorno clínico, este riesgo se reduce al permitir el acceso a ADP-A2M4CD8 solo a profesionales con experiencia médica que han tomado las medidas de seguridad necesarias para prevenir este tipo de lesiones; p. ej., procedimientos de seguridad, vestimenta protectora, etc. Los profesionales sanitarios que traten al paciente del ensayo clínico seguirán las prácticas de “precauciones universales” usadas en la manipulación de cualquier hemoderivado humano. En dichas precauciones universales, la sangre y todos los fluidos corporales se tratan como potencialmente infecciosos y se utiliza protección individual.

El contacto con el producto en investigación a través de la piel u otros órganos de los sentidos tras un derrame o durante la eliminación de residuos no representa ningún riesgo evidente porque el producto rápidamente deja de ser viable en el medio ambiente. Incluso si los linfocitos transducidos mantuvieran su viabilidad durante unas pocas horas, para que se produjera algún acontecimiento adverso relacionado con la modificación genética deberían administrarse por infusión directa en la circulación sanguínea. Si no, los riesgos no serían diferentes 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	<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 de <i>Homo sapiens</i>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input checked="" type="checkbox"/> Cordados (vertebrados)
	(especifique el phylum y la clase)
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Género:	<i>Homo</i>
iii) Especie:	<i>sapiens</i>
iv) Subespecie:	
v) Cepa:	
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):	
vii) Nombre vulgar:	Ser humano

3. Distribución geográfica del organismo: No procede

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 procede

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:

Citometría de flujo

5. b) Técnicas de identificación:

CD3

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.

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

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 procede para este producto dado que los linfocitos humanos pueden sobrevivir únicamente en el interior del cuerpo humano o en condiciones *in vitro* muy restrictivas en presencia de citocinas.**

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

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

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

10. a) Vías de diseminación: **No procede**

10. b) Factores que afectan a la diseminación: **No procede**

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 procede**

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético
- iii) Sustitución de una base
- iv) Fusión celular
- v) Otro (especifíquese)

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética es que los linfocitos T de un paciente expresen un receptor de linfocitos T (TCR) con una afinidad aumentada. Como parte del sistema de vigilancia inmunitaria natural, los linfocitos T de los pacientes poseen TCR que reconocen péptidos derivados de proteínas intracelulares presentadas en los HLA. Como protección frente a la enfermedad autoinmunitaria, los TCR naturales tienen una baja afinidad por péptidos derivados de las proteínas propias y, por tanto, responden poco a antígenos cancerígenos. La modificación genética introduce un TCR con una afinidad aumentada en el linfocito T de forma que reconocerá y responderá a un péptido MAGE-A4 producido específicamente por una célula cancerosa.

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: CD8α_MAGE-A4-c1032 es un vector lentivírico autoinactivante (SIN) incompetente para la replicación derivado del VIH-1.
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

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

El vector lentivírico CD8 α _MAGE-A4-c1032 codifica los transgenes de TCR y CD8 α , que están integrados de forma estable en el genoma de los linfocitos T diana. Los linfocitos T transducidos se identifican por citometría de flujo, que utiliza el reactivo Dextramer con un marcador fluorescente para medir la expresión de TCR recombinante en la superficie de los linfocitos T transducidos. Además, mediante un método de qPCR se mide el número de copias integradas del vector en los linfocitos T transducidos.

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

e) Fragmentos constituyentes del vector

CD8 α _MAGE-A4-1032 LV es un vector autoinactivante (SIN) derivado del VIH que contiene LTR 5' y LTR 3' U3 eliminada. La transcripción de transgenes está impulsada por el promotor EF1 α de mamífero. Para expresar el CD8 α , además de las cadenas α y β del gen del TCR, se han utilizado factores de escisión 2A de autoescisión derivados del virus de la fiebre aftosa y del picornavirus. Los factores de escisión dan lugar a una poliproteína que "se autoescinde" por medio de un mecanismo de omisión del ribosoma y da como resultado tres proteínas predecibles por estequiometría. Dado que el mecanismo es un factor de omisión del ribosoma, la expresión de un ARNm que contiene 2A da lugar a poliproteínas no escindidas en la célula. El vector también contiene el tracto central de polipurina (cPPT) y la secuencia de terminación central (CTS) para mejorar la eficiencia de la transducción, el elemento de respuesta rev (RRE) para el transporte de 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)

Transducción (*ex vivo*)

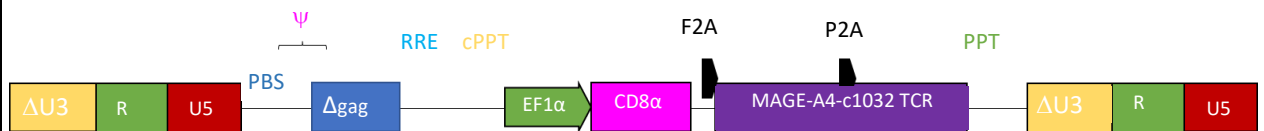
5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

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 de la secuencia provírica integrada



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

El plásmido de transferencia utilizado para producir el vector lentivírico contiene el transgén de MAGE-A4 c1032 TCR y la secuencia de CD8 α natural para que se expresen en linfocitos T diana y está representado esquemáticamente en la figura anterior.

El vector es un vector autoinactivante (SIN) derivado del VIH-1 que contiene LTR 5' y LTR 3' U3 eliminada a partir de secuencias publicadas. El vector lentivírico también contiene el tracto central de polipurina (cPPT) y la secuencia de terminación central (CTS) [Sirven et al., 2000] para mejorar la eficiencia de la transducción, el elemento de respuesta rev (RRE) para el transporte de ARN y la señal de empaquetamiento psi-ARN. La secuencia del promotor EF1 α se obtuvo del plásmido pTracer-CMV2 disponible comercialmente. El transgén de CD8 α se clonó a partir de un fragmento de PCR que contenía CD8 α , amplificado a partir de un plásmido interno existente que codificaba CD8 α y el péptido de escisión (F2A) del virus-18 de la fiebre aftosa en el marco de una secuencia de TCR interna.

En los genes α y β del TCR se aumentó la afinidad en base a cadenas del TCR generadas a partir del clon de linfocitos T humanos ADB00918 y están separados por el péptido de escisión 2A (P2A) del teschovirus-1 porcino, a partir de la secuencia publicada [Szymczak et al., 2004] con la adición de un conector Gly-Ser-Gly entre la proteína NH2 terminal y el péptido 2A para mejorar la eficiencia de la escisión. El gen CD8 α precede al gen de la cadena α del TCR y está separado por el péptido de autoescisión de omisión derivado del virus-18 de la fiebre aftosa [Kim et al., 2011].

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

El promotor EF1 α genera la expresión de los transgenes de CD8 α y MAGE-A4-c1032 TCR en los linfocitos T diana. El MAGE-A4 TCR reconoce el péptido MAGE-A4 (GVYDGREHTV) presentado en un receptor del antígeno HLA-A*02 del complejo principal de histocompatibilidad (MCH) de clase I en células diana en los pacientes. Los linfocitos transducidos que expresan MAGE-A4 TCR pueden reconocer específicamente y destruir células tumorales que expresan MAGE-A4. El receptor CD8 α se une a las regiones conservadas de los receptores del MHC de clase I, estabilizando la unión del TCR al péptido-MHC y actúa como un correceptor genérico.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros, (especifíquense):

El organismo huésped son linfocitos T humanos derivados del paciente. Después de la transducción *ex vivo*, la secuencia provírica se integra en los linfocitos T derivados del paciente, que a continuación se vuelven a infundir al paciente. La integración no es específica del lugar.

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Ser humano
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí

No

No se sabe

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 vírico es incompetente para la replicación y la secuencia provírica está integrada de forma estable en el ADN cromosómico de 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 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:

Los linfocitos transducidos no sobrevivirán fuera del huésped, de forma que no hay ninguna posibilidad de detectarlos en el medio ambiente.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

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

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 eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad de los linfocitos T autólogos modificados genéticamente (ADP-A2M4CD8) en pacientes elegibles con cáncer de ovario. El organismo huésped son los linfocitos T humanos transducidos (del paciente) que se infunden de nuevo al paciente. No se espera ningún beneficio ni daño ambiental.

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>Participarán 6 centros en España:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre del centro: Hospital Universitario Valle de Hebrón Dirección del centro: Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona • Nombre del centro: Clínica Universidad de Navarra Dirección del centro: Calle Marquesado de Santa Marta, 1, 28027 Madrid (satélite) y Avenida Pío XII, 36, 31008 Pamplona (principal) • Nombre del centro: Hospital Clínico de Valencia, INCLIVA Instituto de Investigación Sanitaria Dirección del centro: Avenida Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia • Nombre del centro: Hospital Universitario 12 de Octubre Dirección del centro: Avenida de Córdoba, s/n, 28041 Madrid • Nombre del centro: Hospital Universitario Ramón y Cajal Dirección del centro: Carretera de Colmenar Viejo km 9,100, 28034 Madrid • Nombre del centro: HM Sanchinarro, CIOCC Dirección del centro: Calle Oña, 10, 28050 Madrid
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p style="padding-left: 40px;">i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p style="padding-left: 40px;">ii) área de liberación más amplia (m²):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede</p>

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 $1,0 \times 10^9$ linfocitos transducidos mediante una única infusión intravenosa. Se prevé que participen aproximadamente 12 pacientes en los seis (6) centros españoles.

b. Duración de la operación:

Se prevé que el ensayo clínico se inicie en España aproximadamente en junio de 2023 y finalice en septiembre de 2025. No es posible facilitar el momento exacto de administración del producto en investigación porque depende de la identificación de pacientes elegibles y de su estado clínico. Se espera que haya de uno a dos (1-2) 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, que incluirá la recepción, el almacenamiento y la manipulación del producto en investigación. El promotor también proporcionará al centro un manual de aféresis y del producto de linfocitos T. Los linfocitos T de sangre periférica del paciente se transducen *ex vivo* con el vector lentivírico en instalaciones de fabricación contratadas independientes. Ningún paciente o miembro del personal estará en contacto directo con el vector lentivírico.

Para minimizar el riesgo de generar lentivirus competentes para la replicación (RCL), el vector lentivírico CD8 α _MAGE-A4-c1032 se ha diseñado para ser incompetente para la replicación. La tercera generación de sistemas de vectores lentivíricos basados en el VIH se ha diseñado para ser más segura que las generaciones de vectores lentivíricos anteriores debido a dos características principales del diseño: 1) el vector es incompetente para la replicación y no se puede diseminar en células, tejidos u organismos no diana y 2) la inserción del gen es autoinactivante y está integrado de forma estable en el genoma.

Para garantizar la incompetencia para la replicación, los genes de empaquetamiento se separan en tres plásmidos: uno que codifica rev; uno que codifica el poligén gag-pol y el otro que codifica una proteína de la envoltura no VIH-1 (es decir, virus de la estomatitis vesicular). Cada lote del vector lentivírico CD8 α _MAGE-A4-c1032 se analiza para determinar la presencia de RCL (en sobrenadante y células al final de la producción del vector) mediante un ensayo de infectividad en células C8166 y el ensayo QPERT para detectar actividad RT como parte de las pruebas para la liberación del lote.

Además, cada lote del producto de linfocitos T ADP-A2M4CD8 se analiza para determinar la presencia de ADN de la glucoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa cualitativa (qPCR) como parte de las pruebas para la liberación del lote. La prueba de VSV-G ADN sirve como prueba sustituta para los RCL.

El producto de linfocitos T criopreservado se envía a la persona responsable del centro por medio de un transportista especializado en CryoShippers validados. El producto se transporta congelado en bolsas y se manipulará con un equipo de protección individual (EPI) apropiado. El producto se retira del contenedor CryoShipper y se transfiere a un depósito de nitrógeno líquido hasta el momento de la infusión.

Cuando el paciente esté preparado para la infusión, el producto de linfocitos T congelado se extraerá del depósito de nitrógeno líquido y se transportará congelado en un recipiente hermético junto a la cama del paciente. El producto de linfocitos T congelado debe ser transportado hasta el paciente por personal clínico debidamente formado, para preservar la cadena de custodia.

El producto de linfocitos T se descongelará al baño maría junto a la cama del paciente o en una instalación centralizada, según los procedimientos institucionales habituales sobre hemoderivados congelados. Una vez descongelado, el producto de linfocitos T se infundirá al paciente.

No se prevén más peligros que los que se presentan al administrar hemoderivados celulares y manipular muestras de sangre de pacientes. Se usarán guantes y delantales según los procedimientos locales habituales para la manipulación de hemoderivados o productos celulares congelados.

Todos los materiales que entren en contacto con el producto de linfocitos T (p. ej., objetos de plástico, agujas, guantes, gasas, algodón, etc.) se tratarán como residuos clínicos y se incinerarán. La limpieza de la habitación después de 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.)**

Todas las administraciones de OMG se realizarán en un entorno controlado en las instituciones mencionadas.

- 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 producto en investigación, ADP-A2M4CD8, se está evaluando actualmente en el estudio clínico en marcha, ADP-0055-001, en los EE. UU., Canadá y España. A 1 de agosto de 2022, fecha límite de los datos, se ha tratado a 44 pacientes en el ensayo ADP-0055-001 en las cohortes de aumento gradual y expansión de la dosis; 14 pacientes con cáncer de ovario. El estudio ADP-0055-002 también se está realizando en los EE. UU., España y el Reino Unido.

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 procede

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-A2M4CD8, conocido como tratamiento con linfocitos T adoptivos (ACT), es un tratamiento que utiliza los propios linfocitos T de un paciente con cáncer modificados genéticamente para potenciar la actividad antitumoral, expandidos <i>in vitro</i> y reinfundidos al paciente. El principal objetivo del proceso es la estimulación y expansión de una inmunidad potente y antígeno-específica en los linfocitos T.

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

No procede

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 procede

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 procede

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>Los linfocitos T modificados genéticamente se han diseñado para ser específicos del paciente y se inactivan rápidamente fuera de un huésped apropiado. Así que, incluso en caso de producirse una mínima exposición o liberación accidental, no comportaría efectos adversos para el medio ambiente.</p> <p>Los lotes de vector lentivírico se analizan para determinar la presencia de lentivirus competentes para la replicación (RCL) y se confirma la ausencia de RCL en el momento de su liberación. Además, se realiza un lavado del vector durante el proceso de fabricación de los linfocitos T, que se mantienen a 37 °C durante aproximadamente 10 días. Por tanto, la presencia de partículas víricas libres en el producto final es improbable porque 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 una sola persona para utilizarse exclusivamente en dicha persona. Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano ni son infecciosos; por tanto, no representan ningún riesgo para el medio ambiente en general y su liberación no comporta riesgos de posible transferencia de genes a/de otras especies.</p>

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

El producto está compuesto por linfocitos T autólogos modificados genéticamente, obtenidos de una sola persona para utilizarse exclusivamente en dicha persona. Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano ni son infecciosos; por tanto, no representan ningún riesgo para el medio ambiente en general y su liberación no comporta riesgos de posible transferencia de genes a/de 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 procede

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

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia de RCL es un riesgo teórico asociado al uso de vectores lentivíricos; nunca se han detectado RCL *in vitro* o *in vivo*. Se realizará un seguimiento de RCL en los pacientes que hayan recibido el producto mediante una prueba de PCR que detecta y mide 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 sustituto de la presencia de RCL.

Se realizarán pruebas y seguimiento de RCL en:

- **Lotes de vector antivíricos como parte de la liberación.**
- **El producto de linfocitos T como parte de la liberación.**
- **Muestras de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) del paciente que se obtendrán antes de la infusión del producto y, luego, a los 3, 6 y 12 meses y cada año desde el año 2 al 15 después de la infusión. Si los resultados de estas pruebas son negativos en todos los puntos temporales durante el primer año, se obtendrán muestras de CMSP cada año 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 procede

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

No procede

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento de todos los pacientes durante 15 años desde el momento de recibir su última infusión de linfocitos T para observar la presencia de acontecimientos adversos (AA) retrasados, de acuerdo con los requisitos de la FDA y la EMA sobre ensayos clínicos con terapia génica (FDA 2006, FDA 2010, FDA 2020; EMA, 2009).

6. Frecuencia del seguimiento

Se visitará a los pacientes y se realizarán análisis a los 3, 6 y 12 meses del primer año después de la infusión. Posteriormente se visitará a los pacientes en el centro y se extraerán muestras cada 3 meses hasta el año 2, luego cada 6 meses en los años 2-5 y cada año en los años 6-15 (anamnesis, exploración física, acontecimientos adversos, exposición a agentes mutagénicos, agentes antitumorales y otros medicamentos). Si un paciente recibe una segunda infusión de linfocitos T, el reloj se pondrá a cero con la segunda infusión.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza de la habitación después de 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

La presencia de lentivirus competentes para la replicación (RCL) es un riesgo teórico asociado al uso de vectores lentivíricos; nunca se han detectado RCL *in vitro* o *in vivo*. Las muestras de sangre para analizar RCL se obtendrán de los pacientes antes de la infusión de los linfocitos T transducidos, luego a los 3, 6 y 12 meses y después cada año después de 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 recogerán y archivarán durante un periodo de hasta 15 años después de la infusión; sin embargo, si el resultado de la prueba es positivo, 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 la seguridad del promotor realizarán una revisión. Si el resultado de la segunda prueba es positivo, se pospondrán las infusiones a todos los pacientes que reciban linfocitos modificados con el vector del mismo lote. Se programará la leucaféresis para el paciente con la prueba positiva confirmada y se realizará una prueba de RCL biológico en el producto de leucaféresis. La prueba de RCL biológico evalúa si existe una producción activa de partículas víricas infecciosas en el producto de leucaféresis. Si el resultado de la prueba de RCL biológico es positivo, se detendrán todas las infusiones de linfocitos ADP-A2M4CD8. Se comentará un plan de acción con todas las autoridades sanitarias y expertos, según corresponda. No se tratará a ningún otro paciente hasta que no se haya acordado, completado y revisado un plan.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos incluirán objetos de plástico, como equipos de infusión intravenosa, bolsas de infusión vacías, agujas, guantes, delantales, gasas, algodón y otros materiales desechables utilizados en la infusión del producto de linfocitos T a cada paciente individual.

3. (b) Tratamiento de residuos

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

Todo producto de linfocitos T que se deba destruir deberá desecharse en bolsas para residuos biológicos para su esterilización en autoclave.

Todos los materiales que entren en contacto con el producto de linfocitos T deberán 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, que incluirá la recepción, el almacenamiento y la manipulación del producto de linfocitos T. El promotor también proporcionará al centro un manual de aféresis y del producto de linfocitos T.

En caso de derrame accidental, se contactará al promotor del estudio para proporcionar información sobre la causa del derrame (p. ej., malfuncionamiento del envase) y un cálculo del volumen o proporción del producto 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, si es posible.

Dado que el volumen del producto de linfocitos T es pequeño (unos 200 ml), es improbable que un derrame requiera un tratamiento especial; sin embargo, si el producto de linfocitos T se derrama junto con volúmenes mayores de fluidos corporales podría ser conveniente aumentar la limpieza de la zona con un equipo de descontaminación apropiado.

Deberán utilizarse los siguientes procedimientos como un nivel mínimo de limpieza de derrames de productos 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 de linfocitos T derramado, ya que esto aumenta la posible producción de aerosoles.

Material

- **Guantes (guantes desechables de exploración física no estériles)**
- **Vestimenta protectora desechable (delantal, gorro o bata de laboratorio)**
- **Protección ocular**
- **Gránulos de cloro (de estar disponibles)**
- **Solución desinfectante para descontaminación (preferentemente solución de hipoclorito; p. ej., solución HYPO-CHLOR o lejía con 10.000 ppm de hipoclorito de sodio; el peróxido de hidrógeno al 6 % es una alternativa adecuada para superficies que puedan estropearse por el hipoclorito)**
- **Solución de detergente o agua para aclarar**
- **Papel absorbente u otro material absorbente adecuado**
- **Pinzas o cucharas desechables**
- **Contenedor para objetos punzantes o vidrio roto, de existir**
- **Bolsas para residuos médicos adecuadas para elementos 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, utilice protección ocular**
- **Si se rompe una bolsa de producto, colóquela (y envuélvala o precíntela si procede) en una bolsa doble de residuos médicos con material absorbente en el fondo y guárdela para investigación, si es posible**
- **Si el derrame se produce sobre la ropa, debe quitarse cuidadosamente para evitar una mayor contaminación. La ropa contaminada deberá desinfectarse según la política institucional local o quizá deba desecharse si está muy contaminada**
- **Lave las zonas de piel potencialmente contaminadas, con jabón y desinfectante de manos**
- **Si el derrame es sobre el suelo, aplique gránulos de cloro directamente sobre el derrame, de estar disponibles**
- **Siga las instrucciones del fabricante de gránulos sobre el tiempo de contacto o deje actuar 15 minutos; limpie con papel absorbente**
- **Si no dispone de gránulos, coloque papel absorbente ocupando el doble de la superficie del derrame para absorberlo y contenerlo; después, aplique solución desinfectante encima para empapar el papel**
- **Siga las instrucciones del fabricante de desinfectante sobre el tiempo de contacto o deje actuar 15 minutos**

Si hay vidrio roto u objetos punzantes, 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 detergente y agua**
- **Tras la limpieza, las manos se lavarán con jabón y desinfectante de manos**

Si, durante el derrame o la limpieza, algo del producto de linfocitos T entra en contacto con alguna herida, con alguna lesión por objeto punzante o aguja, o ha salpicado en los ojos, la nariz o la boca, se seguirá la política local para incidentes con inoculación. El seguimiento 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 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 infusión usados que deban destruirse se desecharán en bolsas de residuos clínicos para esterilización en autoclave.

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

En caso de derrame 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 procede

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

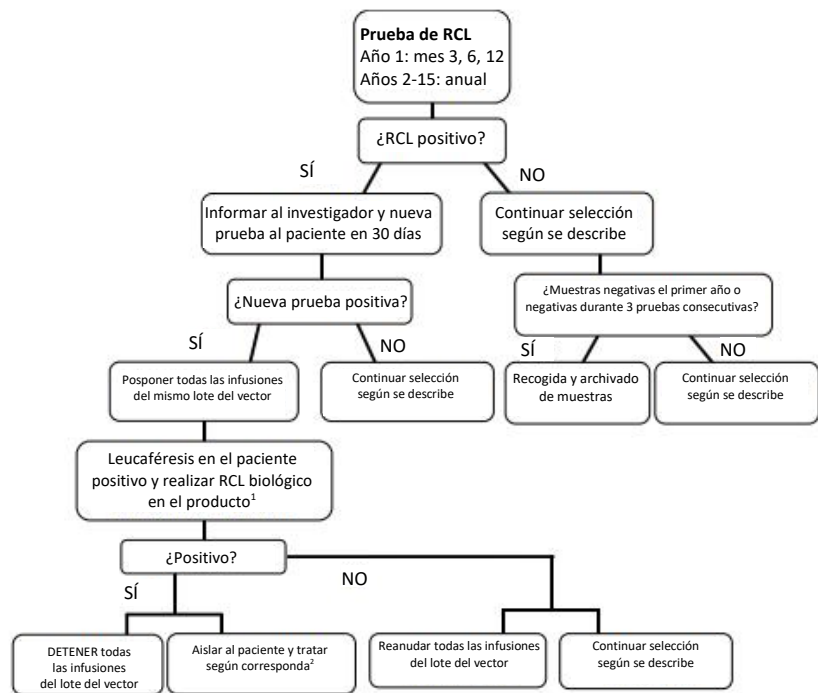
Los organismos reguladores y los profesionales de terapia génica han tratado previamente las medidas a tomar en caso de detectarse RCL confirmados en un paciente del ensayo clínico [FDA, 2006a; FDA, 2020]. Sin embargo, dado que se desconocen la probabilidad y las características de un RCL, no se ha establecido 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 anteriormente.

Se han tratado los siguientes enfoques terapéuticos para los pacientes:

1. Seguimiento intensivo del paciente 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 terapia génica, investigadores del estudio y médicos especialistas en VIH.

2. Proporcionar tratamientos antirretrovíricos selectivos basados en el genotipado del RCL.

Figura 1: Diagrama de flujo de análisis de lentivirus competentes para la replicación (RCL)



1 En RCL biológico se evalúa el potencial de crecimiento de virus replicantes de linfocitos de leucaféresis del paciente

2 El protocolo describe el tratamiento posterior del paciente