

PARTE 1 (DECISIÓN DEL CONSEJO 2002/813/CE)

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE QUE NO SEAN PLANTAS SUPERIORES SEGÚN EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

Para marcar una o varias opciones, utilizar cruces (es decir, x o X) en los espacios proporcionados como (.)

**A. Información general**

1. Detalles de la notificación

- (a) Estado miembro de la notificación: **España**
- (b) Número de la notificación: **B/ES/19/11**
- (c) Fecha de conocimiento de la notificación: 4 de junio de 2019
- (d) Título del proyecto: *Protocolo maestro para evaluar la seguridad y actividad antitumoral de linfocitos T específicos de NY-ESO-1 (c259) modificados genéticamente, en monoterapia o en combinación con otros fármacos, en participantes con HLA-A2+ que presentan tumores sólidos positivos para NY-ESO-1 y/o LAGE-1a*
- (e) Periodo propuesto para la liberación: octubre de 2019 (PSPV) a diciembre de 2025 (USUV) (76 meses)

2. Notificador

Nombre de la institución o compañía: GlaxoSmithKline S.A.

3. Caracterización de OMG

(a) Indicar si el OMG es:

- viroide (.)
- virus de ARN (.)
- virus de ADN (.)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal
  - mamífero **(X) Linfocitos T humanos**
  - insecto (.)
  - pez (.)
  - otro animal (.) especificar filo, clase

otros, especificar (reino, filo y clase)

(b) Identidad del OMG (género y especie)

**El producto en investigación, también denominado GSK3377794, se compone de linfocitos T autólogos transducidos con GSK3988862A, un vector de lentivirus autoinactivador que codifica un receptor de linfocitos T (RLT) dirigido para reconocer NY-ESO-1/LAGE1.**

- (c) Estabilidad genética – según el Anexo IIIa, II, A(10)

**El vector lentiviral no es competente para replicación. El transgén del RLT se integra de manera estable en el genoma de linfocitos T diana después de la transducción *ex vivo* con el vector de lentivirus. Los linfocitos T transducidos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano o un cultivo celular *ex vivo***

4. ¿Se ha planificado liberar el mismo OMG en otro país de la Comunidad (de conformidad con el Artículo 6(1)) y por el mismo notificador?

Sí (X) No ()

Si la respuesta es afirmativa, insertar códigos de país: **DE, FR, IT, NL, UK**

5. ¿Se ha notificado el mismo OMG para su liberación en otro país de la Comunidad y por el mismo notificador?

Sí (X) No ()

Si la respuesta es afirmativa:

- Estado miembro de la notificación:

ES

- Número de la notificación: B/ES/19/04

ES, FR (*Cabe destacar que un promotor anterior, Adaptimmune, efectuó presentaciones de OMG previas. GSK asumió el patrocinio de estos ensayos clínicos de NYESO-1 en julio de 2018.*)

- Número de la notificación: B/ES/17/07 (ES), TG2867 y TG3702 (FR)

**Utilizar los siguientes códigos de país:**

*Austria AT; Bélgica BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Reino Unido GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Países Bajos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE*

6. ¿Se ha notificado el mismo OMG para su liberación o comercialización fuera de la Comunidad por el mismo u otro notificador?

Sí (X) No (.)

Si la respuesta es afirmativa:

- Estado miembro de la notificación: EEUU y Canadá

- Número de la notificación:

NSN-19849 (Canadá), N/A para EEUU

7. Resumen del posible impacto medioambiental por la liberación de OMG.

**El producto en investigación se basa en linfocitos T autólogos específicos de los pacientes para su 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. Por ello, el riesgo medioambiental derivado de la disposición inadecuada de los residuos o el producto no utilizado, o la diseminación accidental durante la**

**manipulación, se considera insignificante.**

**B. Información relacionada con organismo receptor o parental del que procede el OMG**

1. Caracterización del organismo receptor o parental:

(a) Indicar si el organismo receptor o parental es: (seleccionar solo una opción)

- viroide (.)
- virus de ARN (.)
- virus de ADN (.)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal
  - mamífero **(X) Pacientes humanos**
  - insecto (.)
  - pez (.)
  - otro animal (.)

(especificar filo, clase)

otros, especificar

2. Nombre

- (i) orden y/o taxón superior (para animales)
- (ii) género
- (iii) especie
- (iv) subespecie
- (v) cepa
- (vi) patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.) (vii) nombre común

3. Distribución geográfica del organismo: **No procede**

(a) Nativo de, o establecido de otra manera en, el país en el que se realiza la notificación:  
Sí (.) No (.) Desconocido (.)

(b) Nativo de, o establecido de otra manera en, otros países de CE: (i) Sí (.)

Si la respuesta es afirmativa, indicar el tipo de ecosistema en el que se encuentra:

- Atlántico ..
- Mediterráneo ..
- Boreal ..
- Alpino ..
- Continental ..
- Macaronésico ..

- (ii) No (.)
- (iii) Desconocido (.)

(c) ¿Se suele utilizar en el país en el que se realiza la notificación?

Sí (.) No (.)

(d) ¿Se suele conservar en el país en el que se realiza la notificación?

Sí (.) No (.)

4. Hábitat natural del organismo: **No procede**

(a) Si el organismo es un microorganismo

agua (.)

suelo, en libertad (.)

suelo en relación con los sistemas planta-raíz (.)

en relación con los sistemas hoja/tallo de la planta (.)

otros, especificar

(b) Si el organismo es un animal: hábitat natural o agroecosistema habitual:

5. (a) Técnicas de detección: **No procede**

(b) Técnicas de identificación: **No procede**

6. ¿El organismo receptor se clasifica conforme a las normas de la Comunidad existentes relacionadas con la protección de la salud humana y/o el medio ambiente?

Sí (.) No (X)

Si la respuesta es afirmativa, especificar

...

7. ¿El organismo receptor se considera significativamente patógeno o dañino de alguna otra manera (incluyendo sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Si la respuesta es afirmativa:

(a) para cuál de los siguientes organismos:

humanos (.)

animales (.)

plantas (.)

otros (.)

(b) proporcionar información relevante especificada en el Anexo III A, punto II. (A)(11)(d) de la Directiva 2001/18/CE: **No procede**

8. Información acerca de la reproducción: **No procede**

(a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

(b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que tiene lugar la liberación:

(c) Vía de reproducción: Sexual .. Asexual

.. (c) Factores que afectan la reproducción:

9. Supervivencia: **No procede**

(a) capacidad para formar estructuras que aumentan la supervivencia o hibernación:

- (i) endosporas (.)
- (ii) quistes (.)
- (iii) esclerocios (.)
- (iv) esporas asexuales (hongos) (.)
- (v) esporas sexuales (hongos) (.)
- (vi) huevos (.)
- (vii) pupas (.)
- (viii) larvas (.)
- (ix) otros, especificar (.)

(b) factores relevantes que afectan la supervivencia: **No procede**

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

(b) Factores que afectan la diseminación: **No procede**

11. Modificaciones genéticas previas del organismo parental o receptor ya notificadas para la liberación en el país en el que se lleva a cabo la notificación (proporcionar los números de notificación)

**No procede.**

C. **Información relacionada con la modificación genética**

1. Tipo de modificación genética

- (i) inserción de material genético (X)
- (ii) delección de material genético (.)
- (iii) sustitución de base (.)
- (iv) fusión celular (.)
- (v) otros, especificar (.)

2. Resultado previsto de la modificación genética

**La terapia adoptiva de linfocitos T (TAL) es un abordaje terapéutico que utiliza los propios linfocitos T del paciente, obtenidos por leucoféresis, modificados para expresar un receptor linfocitos T (RLT) específico del tumor, ampliado *in vitro*, y vuelto a infundir en el participante, con el objetivo de generar una respuesta inmunitaria de linfocitos T antitumoral. El antígeno del carcinoma esofágico de células escamosas de Nueva York 1 (NY-ESO-1) es una proteína asociada al tumor que se encuentra en diversos tipos tumorales, incluyendo CPNM. Ensayos clínicos previos con TAL con linfocitos T dirigidos a NY-ESO-1 han demostrado respuestas objetivas en el 40% al 60%**

**de los participantes con sarcoma sinovial, melanoma metastásico y mieloma múltiple [Robbins, 2011; Robbins, 2015; Rapoport, 2015].**

3. (a) ¿Se ha utilizado un vector en el proceso de modificación?  
Sí (X) No (.)

Si la respuesta es negativa, pasar directamente a la pregunta 5.

- (b) Si la respuesta es afirmativa, ¿el vector está total o parcialmente presente en el organismo modificado?  
Sí (X) No (.)

Si la respuesta es negativa, pasar directamente a la pregunta 5.

4. Si la respuesta a 3(b) es afirmativa, proporcionar la siguiente información

- (a) Tipo de vector
- |                       |     |
|-----------------------|-----|
| plásmido              | (.) |
| bacteriófago          | (.) |
| virus                 | (X) |
| cósmido               | (.) |
| elemento transponible | (.) |
| otros, especificar    |     |

- (b) Identidad del vector

**GSK3988862A es un vector de lentivirus incompetente para replicación autoinactivador (SIN). GSK3988862A se produce a partir de la transfección transitoria de células 293T de riñón embrionario humano (HEK) seguido de la purificación y concentración de sobrenadante cosechado. GSK3988862A es un material de inicio fundamental requerido para la fabricación de GSK3377794.**

- (c) Gama de organismos anfitrión del vector  
**Células de mamíferos**

- (d) Presencia en el vector de secuencias que ofrecen un fenotipo identificable y seleccionable  
Sí (X) No (.)

resistencia antibiótica (.)  
otros, especificar

**El vector viral codifica el transgén de RLT, que se integra de manera 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 marca fluorescente para medir la expresión del RLT 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.**

- (e) Fragmentos constituyentes del vector

**GSK3988862A es un vector lentiviral autoinactivador (SIN) derivado del VIH que consta de una RTL 5' y una RTL 3' eliminada de U3. La transcripción transgénica se ve impulsada por el estimulante EF-1 $\alpha$  de mamíferos. Para garantizar una expresión equivalente de ambas cadenas, el transgén se compone de las cadenas RLT  $\alpha$  y  $\beta$  unidas por el factor de omisión del ribosoma 2A del picornavirus. El vector también dispone del tracto central de polipurina (cPPT) y la secuencia de terminación central (CTS) para una mejoría de la eficacia de transducción, el elemento de respuesta Rev (RRE) para el transporte del ARN y la secuencia de empaquetamiento psi.**

(f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

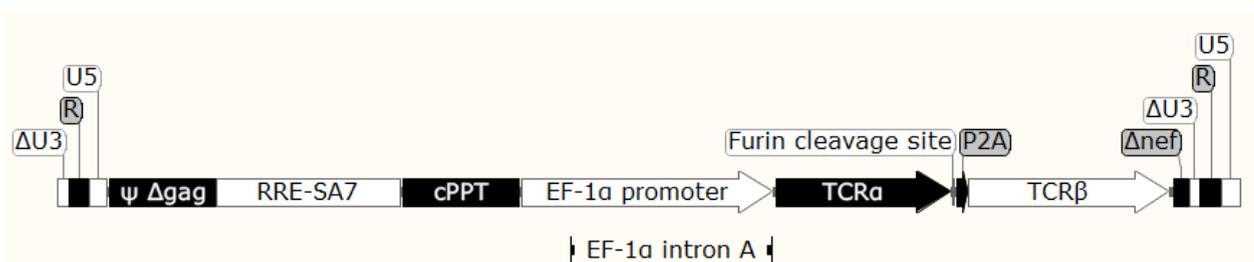
- (i) transformación (.)
- (ii) electroporación (.)
- (iii) macroinyección (.)
- (iv) microinyección (.)
- (v) infección (.)
- (vi) otros, especificar **(X) Transducción (*ex vivo*)**

5. Si la respuesta a la pregunta B.3(a) y (b) es negativa, ¿cuál fue el método utilizado en el proceso de modificación?

- (i) transformación (.)
- (ii) microinyección (.)
- (iii) microencapsulación (.)
- (iv) macroinyección (.)
- (v) otros, especificar (.)

6. Composición del inserto

(a) Composición del inserto





## Provirus GSK3988862A

- (b) Origen de cada parte constituyente del inserto

**El plásmido ADB934 contiene el transgén del RLT NY-ESO-1c259 para la expresión en linfocitos T diana y se representa de manera esquemática en la figura anterior. El vector de transferencia es un vector autoinactivador (SIN) derivado del VIH-1 que consta de una RTL 5' y una RTL 3' eliminada de U3. Todo el plásmido ADB934 se sintetizó químicamente utilizando las secuencias publicadas y el transgén del RLT. La secuencia del estimulante EF-1 $\alpha$  se obtuvo del plásmido pTracer-CMV2 disponible en el mercado. Los genes del RLT  $\alpha$  y  $\beta$  se generaron a partir del clon de linfocito T humano 1G4 (Li et al. 2005) intensificándose la afinidad y optimizándose el codón.**

- (c) Función prevista de cada parte constituyente del inserto en el OMG

**El estimulante EF-1 $\alpha$  se utiliza para fomentar la expresión del transgén del RLT NY-ESO-1c259 en linfocitos T diana. El transgén del RLT NY-ESO-1c259 permite que los linfocitos T transducidos reconozcan las células tumorales que expresan NY-ESO-1/LAGE1.**

- (d) Localización del inserto en el organismo anfitrión

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- otros, especificar :

**El organismo anfitrión se basa en linfocitos T humanos del paciente. Tras la transducción *ex vivo*, 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 del lugar.**

- (e) ¿El inserto contiene partes con productos o función desconocidos?

Sí  No

Si la respuesta es afirmativa, especificar

**D. Información de los organismos de los que procede el inserto**

1. Indicar si es:

- viroide (.)
- virus de ARN (X)
- virus de ADN (.)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal
- mamífero (X): **Humano**
- insecto (.)
- pez (.)
- otro animal (.)  
(especificar filo, clase)
- otros, especificar

2. Nombre completo

- (i) orden y/o taxón superior (para animales) ...
- (ii) nombre de la familia para plantas ...
- (iii) género ...
- (iv) especie ...
- (v) subespecie ...
- (vi) cepa ...
- (vii) línea de reproducción/cultivo ...
- (viii) patovar ...
- (ix) nombre común ...

3. ¿El organismo se considera significativamente patógeno o dañino de alguna otra manera (incluyendo sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Si la respuesta es afirmativa, especificar lo siguiente:

(b) para cuál de los siguientes organismos:

- humanos (.)
- animales (.)
- plantas (.)
- otros ..

(b) ¿las secuencias donadas están implicadas de alguna manera en la patogenia o propiedades dañinas del organismo?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Si la respuesta es afirmativa, proporcionar la información relevante según el Anexo III A, punto II(A)(11)(d):...

4. ¿El organismo donante se clasifica conforme a las normas de la Comunidad existentes relacionadas con la protección de la salud humana y el medio ambiente, tales como 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 (.) No (X)

Si la respuesta es afirmativa, especificar

5. ¿Los organismos donante y receptor intercambian material genético de manera natural?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

### E. Información relacionada con el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo parental o receptor que han cambiado como resultado de una modificación genética

- (a) ¿El OMG difiere del receptor en lo que respecta a supervivencia?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Especificar:

- (b) ¿El OMG difiere de alguna manera del receptor en lo que respecta al modo y/o tasa de reproducción??

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Especificar:

- (c) ¿El OMG difiere de alguna manera del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Especificar

- (d) ¿El OMG difiere de alguna manera del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Especificar

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

**El vector viral se considera incompetente para replicación y el transgén del RLT se integra de manera estable en el genoma de los linfocitos T diana, sin capacidad de supervivencia fuera del cuerpo humano.**

3. ¿El OMG se considera significativamente patógeno o dañino de alguna manera (incluyendo sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

- (a) ¿para cuál de los siguientes organismos?

humanos (.)

animales (.)

plantas (.)

otros (.)

- (b) proporcionar la información relevante especificada según el Anexo III A, punto II(A)(11)(d) y II(C)(2)(i)

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- (a) Técnicas empleadas para detectar el OMG en el medio ambiente

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

- (b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG

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

**F. Información relacionada con la liberación**

1. Objetivo de la liberación (incluyendo cualquier posible beneficio significativo para el medio ambiente previsto)

**El objetivo de la liberación es evaluar la seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral de linfocitos T autólogos modificados genéticamente (NY-ESO-1c259T) en pacientes elegibles con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado. No se espera que se produzca un beneficio o daño en el medio ambiente.**

2. ¿El lugar de la liberación difiere del hábitat natural o el ecosistema en el que el organismo parental o receptor se suele utilizar, conservar o encontrar?

Sí (.) No (X)

Si la respuesta es afirmativa, especificar

3. Información relacionada con la liberación y el área adyacente:

**El estudio se llevará a cabo en los siguientes centros:**

- START MADRID-FJD, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España
- Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España
- Instituto Catalán de Oncología. Barcelona. España.
- Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

- (a) Localización geográfica (región administrativa y, cuando sea necesario, coordenadas):

**Ver centros anteriores.**

- (b) Tamaño del centro (m<sup>2</sup>):

(i) centro real de liberación (m<sup>2</sup>):

(ii) centro de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):

**La liberación se realizará en el interior del hospital, que no es necesario que disponga de un tamaño concreto para el ensayo clínico.**

- (c) Proximidad a biotopos de reconocimiento internacional o zonas protegidas (incluyendo reservorios de agua potable), que pueden verse afectados:

**No procede**

- (d) Flora y fauna incluyendo cultivos, ganado y especies migratorias que pueden interactuar con el OMG

**No procede**

4. Método y cantidad de liberación:

- (a) Cantidades de OMG a liberar:

**Los pacientes recibirán una dosis en el intervalo de  $1 \times 10^9$ -  $8 \times 10^9$  en una única infusión intravenosa el Día 1 del estudio. En total, se ha previsto la inclusión de 8 pacientes en 4 centros españoles.**

- (b) Duración de la operación:

**Se ha previsto el inicio del ensayo clínico en España en torno a Octubre de 2019 y se estima la finalización de la inclusión a mediados de 2021. No es posible indicar el momento exacto de la administración del producto en investigación, aunque la dosificación se puede terminar a finales del año 2022.**

- (c) Métodos y procedimientos para evitar y/o minimizar la propagación de los OMG fuera del centro de liberación

**Los linfocitos T de la sangre periférica de los pacientes se transducen *ex vivo* con el vector de lentivirus 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. También recibirán información sobre la manera de prevenir la contaminación, la disposición adecuada de los desechos y la vestimenta de un equipo de protección personal (EPP) apropiado.**

**El producto celular se transduce con un vector de lentivirus autoinactivador. El análisis de LCR se realizará por, o bajo la dirección de, el responsable de las instalaciones de fabricación para la fabricación y liberación del vector.**

**Tras la llegada del producto con linfocitos T fabricado al centro, se debe conservar a una temperatura  $\leq -130^\circ\text{C}$  en la 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  $37^\circ\text{C}$  junto a la cama del sujeto o en una instalación centralizada. Se debe realizar una comprobación visual del producto para confirmar que se ha descongelado completamente y valorar la presencia de cúmulos visuales. 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 de manera central, 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 enfrentados durante la administración de**

productos con glóbulos sanguíneos o en la manipulación de la muestra de sangre del sujeto. El 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.) se tratarán como residuos clínicos y se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos locales (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 abreviada de las condiciones medioambientales medias (clima, temperatura, etc.):

**No procede.**

6. Datos relevantes sobre liberaciones previas realizadas con el mismo OMG, si las hubiera, especialmente en relación con el posible impacto de la liberación en la salud humana y el medio ambiente.

**Desde el 27 de enero de 2019, 100 pacientes se han expuesto a GSK3377794 para el tratamiento del mieloma múltiple, melanoma, sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide/células redondas, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón no microcítico. Las células de GSK3377794 no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosas; por lo tanto, no representan un riesgo para el medio ambiente o la vida humana. Hasta la fecha, no se ha producido ningún incidente derivado de la liberación de GSK3377794 en el medio ambiente o exposición a humanos además de los pacientes que recibieron infusiones de GSK3377794. Asimismo, no se ha descrito ningún caso de LCR.**

**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y posible impacto medioambiental, si difiere significativamente del organismo parental o receptor**

1. Nombre del organismo diana (si fuera aplicable): **No procede.**

(i)	orden y/o taxón superior (para animales)	...
(ii)	nombre de la familia para plantas	...
(iii)	género	...
(iv)	especie	...
(v)	subespecie	...
(vi)	cepa	...
(vii)	línea de reproducción/cultivo	...
(viii)	patovar	...
(ix)	nombre común	...

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

**El abordaje terapéutico subyacente a NY-ESO-1c259T, conocido como terapia adoptiva de linfocitos T (TAL), es un tratamiento que utiliza los propios linfocitos T del paciente alterados genéticamente para aumentar la actividad antitumoral, ampliados *in vitro* y se vuelve a administrar por infusión al paciente. El objetivo final del proceso es la estimulación y expansión de una inmunidad de linfocitos T potente y específica del antígeno.**

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

**No procede.**

4. ¿Es probable que se produzca una selección posterior a la liberación, como el aumento de la competencia o el incremento de la invasividad del OMG?

Sí (.) No (X) Desconocido (.)

Proporcionar información detallada

5. Tipos de ecosistemas en los que se puede diseminar el OMG del centro de liberación y en los que se puede establecer

**No procede.**

6. Nombre completo de los organismos no diana que (considerando la naturaleza del entorno receptor) pueden verse accidentalmente perjudicados de manera significativa por la liberación del OMG: **No procede.**

- (i) orden y/o taxón superior (para animales) ...
- (ii) nombre de la familia para plantas ...
- (iii) género ...
- (iv) especie ...
- (v) subespecie ...
- (vi) cepa ...
- (vii) línea de reproducción/cultivo ...
- (viii) patovar ...
- (ix) nombre común ...

7. Probabilidad del intercambio genético *in vivo*:

- (a) del OMG a otros organismos en el ecosistema de liberación:

**Se realiza el análisis del vector para el lentivirus competente para replicación (LCR) y se confirma un resultado negativo para LCR en la liberación. Asimismo, el vector se lava durante los procesos de fabricación de linfocitos T numerosas veces 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:

**El producto se basa en linfocitos T autólogos modificados genéticamente, procedentes de un paciente humano para su uso únicamente en ese sujeto. 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 y de otras especie.**

- (c) consecuencias probables de la transferencia de genes:

**Ver respuesta (b) anterior.**

8. Proporcionar una referencia para los resultados relevantes (si hubiera) de los estudios de la conducta y características del OMG y su impacto ecológico llevados a cabo en entornos naturales estimulados (p. ej., microcosmos, etc.):

**No procede.**

9. Posibles interacciones medioambientales significativas con procesos biogeoquímicos (si difieren del organismo parental o receptor)

**No procede.**

## **H. Información relacionada con el seguimiento**

### 1. Métodos para el seguimiento de OMG

**Tras la administración de NY-ESO-1c259T a los pacientes, se utilizará un abordaje PCR para monitorizar la persistencia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente. Asimismo, el control del LCR 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 que está ausente en la espina dorsal del vector.**

### 2. Métodos para el seguimiento de los efectos en el ecosistema

**No procede.**

### 3. Métodos para detectar la transferencia de material genético donado del OMG a otros organismos

**No procede.**

### 4. Tamaño del área de vigilancia (m<sup>2</sup>)

**No procede.**

### 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 (FDA, 2006a; FDA, 2010; EMEA, 2009). Estas evaluaciones se registrarán en la Fase intervencionista del estudio hasta la progresión de la enfermedad, conforme a la definición de RECISTi y, posteriormente, en el protocolo de SLP 208750.**

### 6. Frecuencia del seguimiento

**El análisis y seguimiento de LCR se realizará en:**

- **el producto celular, de manera que el análisis de LCR se realizará por, o bajo la dirección de, el responsable de las instalaciones de fabricación para la fabricación y liberación del vector.**
- **CMSP de los pacientes que se obtendrán antes de la infusión de linfocitos T transducidos y 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 archivarán 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 realizará un análisis de las muestras del paciente hasta dejar de detectar copias del gen lentiviral en el sujeto.**

## **I. Información sobre la posliberación y el tratamiento de residuos:**

1. Tratamiento posliberación del centro

**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 posliberación de OMG

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

3. (a) Tipo y cantidad de residuos generados

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

3. (b) Tratamiento de los residuos

**Todos los materiales que entran en contacto con el producto con linfocitos T se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos locales (hospital). Cualquier producto con linfocitos T que requiera su destrucción se debe desechar en una bolsa de residuos clínicos para su esterilización en autoclave, conforme a las normas de seguridad locales para los residuos biológicos.**

## **J. Información sobre los planes de respuesta de emergencia**

1. Métodos y procedimientos para el control de la diseminación de OMG en caso de una propagación imprevista

**No se esperan otros peligros adicionales además de los enfrentados durante la administración de productos con glóbulos sanguíneos 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 derramamiento, después de tomar las precauciones y los pasos inmediatos necesarios conforme a las sugerencias anteriores, 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 estudio 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 para la eliminación de OMG de áreas posiblemente afectadas

**Las siguientes guías se pueden utilizar como un nivel mínimo para limpiar el derrame del producto**

con linfocitos T. Si los procedimientos locales o PNT requieren la intensificación de las medidas, se deben seguir esas guías. 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.

#### **Materiales**

- 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
- Seguir las instrucciones del fabricante del desinfectante 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. Seguir las instrucciones del fabricante del desinfectante con respecto al tiempo de contacto o dejar durante 15 minutos.
- 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 por pinchazo u objetos punzantes o ha salpicado sobre los ojos, nariz o boca, se debe seguir la política local para incidentes de inoculación.

3. Métodos para la disposición o el saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pueden verse expuestos durante o después de la propagación

**Todos los materiales que entran en contacto con el producto (p. ej., artículos de plásticos, agujas, guantes, gasa, algodón, etc.) se tratarán como residuos clínicos y se incinerarán/desecharán conforme a los procedimientos locales del centro (hospital).**

4. Planes para la protección de la salud humana y el medio ambiente en caso de un efecto no deseado

**Las agencias reguladoras y la comunidad de la terapia génica han debatido con anterioridad las medidas a tomar en caso de confirmación de un LCR en un participante (FDA 2000). Sin embargo, puesto que se desconocen la probabilidad y características de un LCR, 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 LCR**
- **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**