

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/24/30
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	31/07/2024
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 3, aleatorizado y abierto para comparar la eficacia y la seguridad del anitocabtagén autoleucel frente al tratamiento de referencia en participantes con mieloma múltiple recidivante/resistente.
e) Período propuesto para la liberación:	Diciembre de 2024 a julio de 2031

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Kite Pharma, Inc.
-------------------------------------	-------------------

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"/>
	- insectos <input type="checkbox"/>
	- peces <input type="checkbox"/>

- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase): Humano (linfocitos T autólogos modificados genéticamente)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

Anito-cel consiste en linfocitos T humanos autólogos que han sido modificados genéticamente ex vivo mediante un vector lentivírico (LLV) autoinactivante (SIN) de tercera generación para expresar un receptor quimérico para el antígeno (CAR).

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

El organismo es genéticamente estable. El fabricante prueba la estabilidad genética del vector lentivírico e incluye los siguientes parámetros:

- Ausencia de lentivirus con capacidad de replicación.
- La integración estable en el genoma del huésped se confirma determinando el número de copias del vector (NCV) con un límite superior.

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: AT, BE, CZ, FR, DE, IT, NL, PL	

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
Estados Unidos. N.º IND: 019030	
- Estado miembro de la notificación: No procede	
- Número de la notificación: No procede	

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

El posible impacto medioambiental de la liberación del anito-cel es insignificante.

No se prevé ningún impacto medioambiental ya que la liberación de linfocitos T autólogos transducidos del anito-cel se limita a la administración al paciente en entornos hospitalarios, y el anito-cel no llegará al medio ambiente en general. Según la evaluación de riesgos medioambientales del anito-cel, el riesgo general para las personas y el medio ambiente se considera insignificante.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase): linfocitos T humanos

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

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

vii) Nombre vulgar: ser humano

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí

No

No se sabe

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: no procede

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

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

Sí

No

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

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales <input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense):
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede

5. a) Técnicas de detección

Técnicas frecuentes de análisis de células sanguíneas.
--

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas frecuentes de análisis de células sanguíneas.
--

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.

El OMG se obtiene de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de los pacientes. Los linfocitos T autólogos modificados genéticamente no pueden sobrevivir fuera del paciente del que se obtuvieron. Los linfocitos no son patógenos y no perduran ni se replican en el medio ambiente ni en otros organismos.

A los pacientes se les realizarán pruebas de detección del VIH, VHB y VHC antes de la aféresis y se les excluirá del ensayo clínico si dan positivo. Además, se indica al centro de aféresis que obtenga evaluaciones serológicas víricas adicionales, según las directrices locales. Sin embargo, los linfocitos T autólogos del paciente deben manipularse como si contuvieran agentes infecciosos, ya que la detección previa de patógenos transmitidos por la sangre no es exhaustiva y no puede excluir por completo la posibilidad de que dichos agentes estén presentes.

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

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

No procede para linfocitos T humanos transducidos.

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

La supervivencia de los linfocitos T humanos requiere una combinación compleja de medios especiales, temperatura y CO₂ para sobrevivir fuera del cuerpo. Las condiciones medioambientales fuera del huésped (cuerpo) son sustancialmente diferentes y no favorecerán la supervivencia de los linfocitos (temperatura, pH, UV y un cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante infusión o inyección. Debido a la incapacidad de los linfocitos T humanos para sobrevivir en el medio ambiente, no se espera que se produzca diseminación.

Los pacientes tratados con anito-cel no deberán donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante. Por lo tanto, la diseminación a través de una donación de sangre no puede tener lugar.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En el caso de que se infundan o inyecten linfocitos T humanos en una persona que no sea el donante por accidente, el sistema inmunitario eliminará el producto de linfocitos T (linfocitos T modificados genéticamente específicos del paciente).

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)

Ninguna.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| i) Inserción de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ii) Eliminación de material genético | <input type="checkbox"/> |
| iii) Sustitución de una base | <input type="checkbox"/> |
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) Otro (especifíquese) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El producto final anito-cel está compuesto por linfocitos T autólogos transducidos con un vector lentivírico derivado del VIH-1 SIN para expresar un dominio de unión al antígeno (dominio d) contra BCMA (ddBCMA). Tras la estimulación del antígeno (BCMA), el CAR proporcionará las señales apropiadas necesarias para la activación de los linfocitos T, lo que conducirá a la eliminación de las células

tumorales positivas para BCMA dentro del huésped.

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: Un vector lentivírico (LVV) derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 autoinactivante (SIN) de tercera generación que codifica el transgén CAR, denominado vector LV01.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: El sistema de administración del LVV se ha modificado para utilizar una proteína de la envoltura vírica de la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), en lugar de la proteína de la envoltura del VIH-1. La VSV-G confiere una amplia gama de células huésped, con capacidad para transducir células que no se dividen tan diversas como células HeLa, fibroblastos de rata y neuronas diferenciadas terminalmente {Naldini 1996a, Naldini 1996b}. Cabe señalar que las partículas lentivíricas libres se eliminan durante el proceso de fabricación y que no se han observado lentivirus con capacidad de replicación en el uso clínico de LVV {Cornetta 2018a, Cornetta 2018b, Holzinger 2016, Naldini 2016}.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

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

e) Fragmentos constituyentes del vector

Vector lentivírico sin capacidad de replicación autoinactivante que incluye un casete de expresión para la expresión de un receptor quimérico para el antígeno dirigido a BCMA.

Las secuencias genéticas insertadas en los linfocitos T, es decir, el provirus, constan de los siguientes elementos: una LTR 5', una secuencia de encapsidación psi, cPPT, un promotor EF1a, el intrón A del EF1a y el péptido señal seguido del transgén ddBCMA, un WPRE y una LTR 3'.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) Transducción

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

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Para generar el anito-cel, se conecta un dominio de unión a antígeno codificado por un ectodominio BCMA de secuencia muerta (ddBCMA) mediante un dominio transmembrana CD8a intracatenario, se incluyen un dominio coestimulador 4-1BB y un endodominio CD3zeta para facilitar la expresión de CAR mediada por la vía secretora en la superficie celular. Las secuencias genéticas insertadas en los linfocitos T, es decir, el provirus, constan de los siguientes elementos: una LTR 5', una secuencia de encapsidación psi, cPPT, un promotor EF1a, el intrón A del EF1a y el péptido señal seguido del transgén ddBCMA, un WPRE y una LTR 3'.

Tabla 1: Descripción de los elementos del provirus del vector lentivírico

Elemento	Descripción
Repetición terminal larga (LTR) 5'	Región de LTR 5' con la delección de la región U3 por seguridad
Secuencia de encapsidación (psi) y secuencia gag truncada (gag)	Sitio de direccionamiento del ARN para la encapsidación
Tracto central polipurínico (cPPT)	Promueve el transporte del genoma vírico al núcleo de las células que no se dividen. Mejora la integración del vector y la eficiencia de la transducción.
Promotor del EF1 α (pEF1 α)	Promotor que impulsa la expresión ubicua de transgenes. Este promotor incluye un intrón, intrón A del EF1 α
CAR dirigido a ddBCMA	CAR ddBCMA
Elemento regulador postranscripcional del virus de la marmota mutado (WPRE [mut])	Mejora la expresión del casete transgénico.
Repetición terminal larga U3 autoinactivante (SIN)	LTR de región U3 eliminada

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

La molécula CAR ddBCMA está compuesta por un dominio de unión humanizado sintético desinmunizado (dominio d), un espaciador CD8- α (humano) y una región transmembrana fusionada a los dominios de señalización intracelular para 4-1BBz y CD3 ζ . (humano). Todos los componentes se enumeran arriba (a).

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

Véase (C) 6. (a) Composición del fragmento de inserción, véase arriba, para la función de cada parte constitutiva del CAR.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense):

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Lentivirus

iv) Especie: - Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1; solo LTR 5' y 3' SIN) - Elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota mutado (WPRE [mut]) - Promotor del EF1 α (humano) - CAR dBCMA (dominio de unión sintético desinmunizado [dominio d], espaciador CD8- α y región transmembrana fusionada a los dominios de señalización intracelular para 4-1BBz y CD3 ζ) (humano)
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: HIV-1 HXB2
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Lentivirus

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El VIH no mutado se clasifica como organismo del grupo 3. Sin embargo, el vector lentivírico de tercera generación autoinactivante utilizado para la transducción de linfocitos T carece de rasgos patógenos y no conduce a la formación de partículas víricas con capacidad para replicación.</p>	

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

EICAR se introduce en los linfocitos T mediante la transferencia génica del vector lentivírico. Después de la integración, los linfocitos T autólogos modificados genéticamente son genéticamente estables. La presencia estable del fragmento de inserción se puede verificar analizando la expresión superficial del CAR mediante citometría de flujo.

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		
El vector se autoinactiva debido a las deleciones en la región U3 de las LTR 5' y 3', de modo que se elimina la capacidad de producir ARN vírico a partir del promotor de LTR vírico; por lo tanto, se eliminan los elementos necesarios para generar virus con capacidad de replicación.		
En conjunto, la ausencia de los genes accesorios del VIH-1, junto con la eliminación de elementos transcripcionales en la LTR 5' y 3', hacen que el sistema del vector no tenga capacidad de replicación. Además, las secuencias gag/pol, env y rev no son codificadas por el LVV, denominado vector LV01. De manera similar, los genes de encapsidación y estructurales no son codificados por el LVV y, por lo tanto, no se transfieren a las células diana. En consecuencia, las células transducidas no producirán proteínas víricas y, por lo tanto, no se pueden formar nuevas partículas de vector. A diferencia del VIH-1 no mutado, el provirus codificado por el vector LV01 no tiene la maquinaria vírica necesaria para la replicación y generación de partículas víricas una vez que el provirus se ha integrado en la célula huésped final.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El anito-cel comprende linfocitos T humanos, que no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano. En los pacientes, la expresión de CAR en los linfocitos T transducidos se puede detectar mediante citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

El OMG se puede identificar mediante citometría de flujo en pacientes. Las copias

integradas del vector lentivírico se pueden identificar en los linfocitos T mediante ddPCR. El anito-cel comprende linfocitos T humanos, que no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano. En los pacientes, la expresión de CAR en los linfocitos T transducidos se puede detectar mediante citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

El tratamiento anito-cel con linfocitos T-CAR no se liberará al medio ambiente. Más bien, la terapia celular autóloga modificada es un proceso mediante el cual se recogen los propios linfocitos T de un sujeto y posteriormente se modifican genéticamente con un receptor de linfocitos T o un CAR específico para un antígeno diana expresado en la superficie celular de neoplasias malignas específicas {Johnson 2006, Kochenderfer 2013, Robbins 2015}. Estos linfocitos T-CAR modificados se vuelven a introducir en el mismo paciente y, en el caso de anito-cel, eliminan células tumorales positivas para BCMA en el huésped. Por ello, estos productos de linfocitos T modificados representan un enfoque prometedor para el tratamiento del cáncer {Holzinger 2016}. Los linfocitos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo del paciente y no pueden sobrevivir en otras personas.

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

- a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Hospital Universitario de Salamanca

Paseo de San Vicente 58-182,
37007, Salamanca,
España.

Institut Català d'Oncologia (ICO)- L'Hospitalet

Avinguda de la Granvia 199, L'Hospitalet de Llobregat,
08908, Cataluña,
España.

Hospital Clínic de Barcelona

Dpto. Inmunología Hospital Clínic,
Villarroel, 170 Escalera 3 Planta 1,
España.

Clínica Universidad de Navarra,

Avenida Pío XII, 36,

España.

H. U. RAMÓN Y CAJAL

Ctra. Colmenar Viejo km 9, 100, C.P.

28034 Madrid,

España.

Hospital Virgen del Rocío

Edificio de Laboratorios, Planta 5, Laboratorio de Criobiología. Avenida Manuel Siurot s/n,

41013 Sevilla,

España.

Hospital Universitario 12 de Octubre,

Av. Córdoba s/n Residencia General, S1, Laboratorio de Criopreservación,

España.

Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria - Fundación Marqués de Valdecilla

Hospital de la Santa Cruz de Liencres, Barrio Las Mazas, n.º 17 – Semisótano,

39120 Liencres,

Cantabria,

España.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Carretera Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar,

Murcia,

España.

Hospital Universitari i Politènic La Fe,

Av. Fernando Abril Martorell, 106,

46026 València,

España.

b) Área del lugar (m²): No procede

El medicamento se administra mediante infusión intravenosa en un entorno clínico hospitalario. No se prevé que el OMG se libere al medio ambiente. El tratamiento se realizará en una habitación de hospital.

i) lugar real de la liberación (m²): No procede

ii) área de liberación más amplia (m²): No procede

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

Ninguna zona medioambiental se verá afectada. Las medidas de contención durante la administración del anito-cel a los pacientes impedirán la liberación del anito-cel al medio ambiente. Se utilizará equipo de protección individual estándar y precauciones estériles/asépticas para evitar la exposición a sangre y líquidos del personal médico involucrado en la administración de anito-cel. El anito-cel no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano y sería destruido por el sistema inmunitario en un receptor que no sea el paciente {Welsh 1975, Welsh 1976}.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

No procede

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Anito-cel es un tratamiento de infusión intravenosa. El medicamento anito-cel está formulado para proporcionar una dosis objetivo de no más de 115×10^6 linfocitos T-CAR+ viables.

b. Duración de la operación:

Se prevé que el procedimiento de administración completo, incluida la preparación del sistema de infusión, dure menos de 24 horas.

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

Kite proporcionará un manual del medicamento en investigación que incluye instrucciones para el uso, la manipulación y la eliminación seguros del anito-cel y sus materiales. Todo el personal involucrado en el centro recibirá formación sobre las mejores prácticas que se aplicarán durante la administración y eliminación de cualquier producto biológico.

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

Las salas de tratamiento de los hospitales deben cumplir las condiciones de higiene necesarias para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos. El medicamento en investigación, anito-cel, se conserva en fase de vapor de nitrógeno líquido a ≤ -150 °C hasta la descongelación para la administración.

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

No se han identificado posibles impactos ambientales y para la salud humana conocidos del anito-cel. En estudios clínicos previos y en curso, los acontecimientos adversos notificados por el médico responsable del tratamiento son coherentes con el perfil de seguridad observado con otros productos de linfocitos T-CAR.

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):	Humano
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 OMG está diseñado para expresar un CAR, es decir, una proteína de fusión que consiste en una región variable monocatenaria (scFv) derivada de un anticuerpo que reconoce un antígeno extracelular particular, combinado con dominios de activación de linfocitos T ubicados en la porción intracelular de la molécula. El mecanismo de acción se indica en (C) 6. a) Composición del fragmento de inserción, véase arriba.

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

No se prevé ninguna. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano ni en otros organismos. La contaminación cruzada con especies es muy poco probable.

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

Ninguno, excepto los pacientes que reciben el producto anito-cel autólogo. La

exposición requiere la infusión directa de anito-cel.

Las personas inmunodeprimidas que no sean los pacientes no participarán en la administración de anito-cel. Las personas con un sistema inmunitario funcional eliminarían anito-cel rápidamente tras una inyección accidental.

La simple exposición por contacto a la sangre de los pacientes tratados no dará lugar a la transmisión del anito-cel, ya que el anito-cel se inactiva rápidamente en condiciones ambientales.

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

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Ninguna.
b) De otros organismos al OMG: Ninguna.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No procede

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 se han realizado simulaciones distintas de los ensayos clínicos de fase 1 y 2 con

anito-cel.

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

Ninguna.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La presencia, expansión, persistencia e inmunofenotipo de las células anito-cel se controlarán en la sangre de los pacientes tratados principalmente mediante análisis de PCR, complementado con citometría de flujo. La expansión y la persistencia en la sangre periférica también se controlarán mediante el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (ddPCR) en gotas dactilares. La sangre se extraerá de acuerdo con el manual del medicamento en investigación y el protocolo del estudio.

Dado que el anito-cel contiene linfocitos T transducidos con vectores lentivíricos, la presencia de lentivirus con capacidad de replicación (RCL) en la sangre de los sujetos tratados se controlará durante un máximo de 15 años. El riesgo de presencia o formación de RCL es muy bajo.

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 periódico durante 5 años y se realizarán pruebas adicionales de RCL en muestras obtenidas de pacientes tratados con anito-cel durante 15 años.

6. Frecuencia del seguimiento

Se tomarán muestras de sangre en varios momentos después de la infusión para la prueba de RCL: meses 3, 6 y 12. A partir de entonces, solo se recogerán muestras si se sospecha clínicamente un RCL y/o si la muestra de un paciente da positivo para RCL en cualquier momento durante el primer año. En este último caso, se seguirán recopilando y analizando muestras anualmente durante un máximo de 15 años o según esté indicado desde un punto de vista clínico.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Se desinfectarán todas las superficies de trabajo que hayan entrado en contacto con el OMG. La habitación del paciente después de su uso se limpiará utilizando procedimientos estándar de limpieza y desinfección hospitalaria con, por ejemplo, una solución de peróxido de hidrógeno o según las directrices institucionales.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Bolsas vacías y los componentes del sistema de administración usados (p. ej., tubo guía, cánula, agujas para inyección y jeringas), gasas, equipo de protección individual (p. ej., guantes, etc.) y componentes utilizados para recoger muestras de fluidos corporales después de la administración.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los objetos punzocortantes, como las agujas, se desecharán en contenedores adecuados para objetos punzocortantes y se incinerarán. Los materiales desechables como jeringas, tubos, catéteres y residuos quirúrgicos (guantes, compresas) **se tratarán y eliminarán**. Todos los materiales quirúrgicos (herramientas quirúrgicas, ropa de cama) se recogerán y esterilizarán en autoclave antes de lavarlos o se tratarán y eliminarán. Todo el material quirúrgico no desechable se limpiará con un desinfectante químico con actividad viricida demostrada (p. ej., solución de hipoclorito, etanol al 70 %) y, posteriormente, se tratará de acuerdo con la práctica habitual del centro.

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

Anito-cel se administra mediante infusión intravenosa. En caso de derrame, el área afectada, recubierta con material absorbente, se descontaminará con desinfectantes apropiados. Se dispondrá de un kit para derrames en todo momento durante el procedimiento de administración.

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

De acuerdo con los procedimientos locales.

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

No procede, salvo la respuesta de emergencia en caso de inyección accidental del personal médico, que es la desinfección de la zona de inyección y el seguimiento en caso de síntomas relacionados con la reacción inmunitaria contra el anito-cel.

Bibliografía

- Cornetta K, Duffy L, Feldman SA, Mackall CL, Davila ML, Curran KJ, et al. Screening Clinical Cell Products for Replication Competent Retrovirus: The National Gene Vector Biorepository Experience. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018a;10:371-8.
- Cornetta K, Duffy L, Turtle CJ, Jensen M, Forman S, Binder-Scholl G, et al. Absence of Replication-Competent Lentivirus in the Clinic: Analysis of Infused T Cell Products. *Mol Ther* 2018b;26 (1):280-8.
- Holzinger A, Barden M, Abken H. The growing world of CAR T cell trials: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65 (12):1433-50.
- Johnson LA, Heemskerk B, Powell DJ, Jr., Cohen CJ, Morgan RA, Dudley ME, et al. Gene transfer of tumor-reactive TCR confers both high avidity and tumor reactivity to nonreactive peripheral blood mononuclear cells and tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 2006;177 (9):6548-59.
- Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2013;10 (5):267-76.
- Naldini L, Blomer U, Gage FH, Trono D, Verma IM. Efficient transfer, integration, and sustained long-term expression of the transgene in adult rat brains injected with a lentiviral vector. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996a;93 (21):11382-8.
- Naldini L, Blomer U, Gallay P, Ory D, Mulligan R, Gage FH, et al. In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. *Science* 1996b;272 (5259):263-7.
- Naldini L, Trono D, Verma IM. Lentiviral vectors, two decades later. *Science* 2016;353 (6304):1101-2.
- Robbins PF, Kassim SH, Tran TL, Crystal JS, Morgan RA, Feldman SA, et al. A Pilot Trial Using Lymphocytes Genetically Engineered with an NY-ESO-1-Reactive T-cell Receptor: Long-term Follow-up and Correlates with Response. *Clin Cancer Res* 2015;21 (5):1019-27.
- Welsh RM, Jr., Cooper NR, Jensen FC, Oldstone MB. Human serum lyses RNA tumour viruses. *Nature* 1975;257 (5527):612-4.
- Welsh RM, Jr., Jensen FC, Cooper NR, Oldstone MB. Inactivation of Lysis of Oncornaviruses by Human Serum. *Virology* 1976;74 (2):432-40.