

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/18/32
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 13 Nov 2018
d) Título del proyecto: Estudio clínico 68284528MMY2001: Estudio de fase 1b/2, abierto, de JNJ-68284528, una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (T-CAR) dirigidos frente a BCMA en sujetos con mieloma múltiple en recaída o refractario.
e) Período propuesto para la liberación: Del 16-Sep-2019 (Primer paciente incluido esperado en España) hasta 09-Dec-2019 (Ultimo paciente incluido esperado en España)

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, B-2340, Bélgica
--

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"/>

<p style="text-align: center;">- peces <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p>	<p style="text-align: center;">Linfocitos T autólogos modificados genéticamente</p>
<p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>	
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>El OMG, al que nos referiremos como JNJ-68284528, consiste en linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico sintético (CAR). El CAR reconoce el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA) en la superficie celular.</p>	
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>Los linfocitos T humanos originarios son genéticamente estables de manera inherente.</p> <p>El receptor CAR se introduce en los linfocitos T mediante transferencia genética lentiviral. El material genético insertado se integra de manera estable y no es capaz de replicarse. Después de la integración del transgén LCAR2SIN-B38M en el genoma del huésped, el gen permanece en el genoma y se transmite a las células hijas cuando las células se dividen.</p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo, indique el código del país:</p> <p style="text-align: center;"><i>BE, DE, DK, GR, FR, IT, NL, SE, GB</i></p>	

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <p>- Estado miembro de la notificación:</p> <p>- Número de la notificación:</p>	

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: EE. UU.
- Número de la notificación: IND No.18080

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

JNJ-68284528 consiste en linfocitos T autólogos modificados genéticamente mediante el vector lentiviral autoinactivable LCAR2SIN-B38M para expresar un CAR sintético. Los linfocitos T-CAR están diseñados para el tratamiento de sujetos con mieloma múltiple recurrente o refractario. El antígeno diana del receptor es el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA), que se expresa de forma específica en la superficie de las células plasmáticas malignas.

El OMG consiste en linfocitos T autólogos, transducidos *ex vivo*, que se preparan en unas instalaciones que cumplen los estándares de buenas prácticas de fabricación (BPF). El producto farmacéutico se manipula en una cabina de bioseguridad de nivel 2 antes de su infusión intravenosa al paciente en un entorno clínico, lo cual minimiza el riesgo medioambiental.

La liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a una única administración al paciente en un entorno hospitalario. No se espera que haya ningún impacto medioambiental, ya que el OMG posee una viabilidad limitada fuera del paciente. De acuerdo con la evaluación de riesgo medioambiental, el OMG, no llegará a alcanzar el medio ambiente. Además, no se prevé que los sujetos liberen el producto al medio ambiente a través de la orina o las heces¹ y, por lo tanto, no es probable que se expongan especies de plantas o animales.

Los linfocitos T son células muy lábiles y no sobreviven en las superficies del medio ambiente. El promotor es responsable de los procedimientos de gestión sanitaria/bioseguridad y personal capacitado en el manejo de los pacientes y la manipulación segura de OMG, lo cual reduce aún más el riesgo de exposición a agentes biológicos. Los centros son responsables de la ejecución de los procedimientos proporcionados por el promotor. En conjunto, el riesgo asociado al CAR modificado y/o al vector lentiviral LCAR2SIN-B38M (sin capacidad de replicación), diseñados como un medicamento de investigación personalizado, es extremadamente bajo para otras personas del entorno y para el medio ambiente. En consecuencia, se considera que el posible riesgo medioambiental es insignificante.

¹Reuter JD, Fang X, Ly CS, Suter KK, Gibbs D. *Assessment of Hazard Risk Associated with the Intravenous Use of Viral Vectors in Rodents. Comparative*

Medicine. 2012;62(5):361-370.

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) Humano	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

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

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input checked="" 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

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

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

Sí

No

no procede para las células humanas

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

Sí

No

no procede para las células humanas

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

Otros , (especifíquense):

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Humano

5. a) Técnicas de detección

Se han desarrollado procedimientos de prueba de CC para confirmar las características del material de aféresis del paciente.

Se utilizarán también la citometría de flujo y los análisis de PCRc de las muestras de sangre del paciente y del producto farmacéutico T-CAR para determinar los linfocitos T modificados genéticamente.

5. b) Técnicas de identificación

Se han desarrollado procedimientos de prueba de CC para confirmar las características del material de aféresis del paciente.

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"/> El organismo receptor es el <i>Homo sapiens</i> .
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 material procedente de la aféresis de sangre autóloga se analiza respecto a la presencia de enfermedades infecciosas, de acuerdo con la normativa específica de cada país. En los pacientes se realizarán, como mínimo, análisis para detectar evidencias de infecciones víricas o bacterianas activas importantes o de infecciones fúngicas sistémicas no controladas, de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico.

Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente en los que se han generado. Los linfocitos no sobreviven ni se replican en el medio ambiente.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No procede

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

No procede

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

No procede

d) Factores que afectan a la reproducción:

No procede

9. Capacidad de supervivencia

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

No aplicable a los linfocitos T humanos

i) endosporas

ii) quistes

iii) esclerocios

iv) esporas asexuales(hongos)

v) esporas sexuales (hongos)

vi) huevos

vii) pupas

- viii) larvas
- (i) otras (especifíquense) *No aplicable*

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

La supervivencia de las células sanguíneas humanas requiere una combinación compleja formada por un medio, temperatura y CO₂ especiales. Las condiciones medioambientales fuera del huésped son sustancialmente distintas y no resultan apropiadas para su supervivencia (temperatura, pH, radiación UV y el cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solamente se pueden transmitir entre individuos mediante inyección. No se prevé que se dé una diseminación al medio ambiente, debido a la rápida inactivación y a la ausencia de una vía de entrada natural en el organismo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

El sistema inmunitario de las personas que no sean el donante eliminarán las células sanguíneas.

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
- 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

Los linfocitos T autólogos se modifican genéticamente para expresar CAR dirigidos a células malignas que expresan BCMA. Esta modificación genética induce la activación de los leucocitos T-CAR y la eliminación de las células

BCMA-positivas.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí

No

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

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector:

Para realizar la modificación genética se utilizan vectores lentivirales mediante un sistema de producción de vectores de 3ª generación. Aunque los plásmidos lentivirales se han diseñado basándose en el virus VIH-1, el vector lentiviral se prepara mediante la transfección transitoria de células HEK-293 T y no es competente para la replicación. Para confirmar la identidad del vector lentiviral utilizado para la transducción se utiliza la tecnología Sanger. Los resultados confirman que la secuencia transgénica del vector final es una réplica al 100 % de la secuencia de referencia.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

La manipulación del vector se lleva a cabo en un laboratorio con un nivel de contención II y los linfocitos T del paciente se transducen *ex vivo*.

El vector lentiviral utilizado para la producción de JNJ-68284528 posee unos elementos en su diseño que limitan el posible riesgo de generación de lentivirus competentes para la replicación (LCR).

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense): Los linfocitos T-CAR se identifican mediante citometría de flujo en cuanto a su expresión de la proteína CAR, y por PCRc para detectar el transgén CAR.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector

El vector lentiviral se prepara mediante la transfección transitoria de células HEK-293T con el plásmido del vector y plásmidos que contienen los genes Env, Gag/Pol y Rev, mediante un sistema de empaquetamiento de 3ª generación.

El vector lentiviral LCAR2SIN-B38M codifica un CAR que consiste en el péptido de señalización (PS) CD8 α humano, los dominios dirigidos al BCMA, los dominios bisagra CD8 α y transmembrana (TM), el dominio citoplásmico CD137 humano y el dominio citoplásmico CD3 ζ humano. La expresión de LCAR2SIN-B38M depende/está controlada por un promotor hEF1 α humano.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

(i) otros, (especifíquense): Transducción *ex vivo* de linfocitos T autólogos.

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: Véase a continuación en la sección 6(c)
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Véase a continuación en la sección 6(c)

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

El vector lentiviral LCAR2SIN-B38M se basa en el virus VIH-1, y la expresión del vector lentiviral es dependiente de un promotor RSV. El transgén es dependiente a su vez de un promotor hEF1- α humano. El vector contiene todos los elementos de procesamiento virales necesarios para la producción de lentivirus incompetentes para la replicación, así como elementos para mejorar los títulos virales, la expresión transgénica y la función de vector en general.

El CAR se compone del péptido de señalización CD8 α (PS CD8 α) humano cuyo codón ha sido optimizado, el dominio de unión al BCMA con codón optimizado (compuesto de dos anticuerpos de dominio único VHH distintos), la región bisagra del CD8 α humano, el dominio transmembrana del CD8 α humano, el dominio citoplásmico del CD137 (o 4-1BB) y el dominio citoplásmico CD3 ζ . La siguiente tabla ilustra la composición del fragmento de inserción, el origen de cada una de sus partes constituyentes fundamentales y su función.

Tabla 1: Referencias de la secuencia del elemento del CAR

Elemento del CAR	Referencia (www.uniprot.org)	Coincidencia con GenBank	Función
PS CD8 α	Uniprot P01732	N/A codón optimizado	Péptido de señalización
Dominio de unión al BCMA	A37353-G4S-A37917	N/A codón optimizado	Gen terapéutico
Región bisagra del CD8 α	Uniprot P01732	NM_001768.6	Asegurar que es correcto Receptor de los linfocitos conformación
CD8 α transmembrana	Uniprot P01732	NM_001768.6	
Dominio citoplasmático del CD137	Uniprot Q07011	NM_001561.5	Asegurar que es correcto Receptor de los linfocitos función
Dominio citoplasmático del CD3 ζ	Uniprot P20963	NM_000734.3	

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 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

Este apartado no procede.

Aunque los plásmidos lentivirales se han diseñado basándose en el virus VIH-1, el vector lentiviral se prepara mediante la transfección transitoria de células HEK-293T y utiliza un promotor EF1 alfa humano para controlar la expresión del CAR.

i) Orden y taxón superior (animales): Virus
ii) Familia (plantas): Retroviridae
iii) Género: Lentivirus
iv) Especie: Virus de la inmunodeficiencia humana 1
v) Subespecie: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...

ix) Nombre vulgar: VIH-1

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

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

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

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El receptor CAR se introduce en los linfocitos T mediante transferencia genética lentiviral. El material genético insertado se integra de manera estable y no es capaz de replicarse. Después de la integración del vector LCAR2SIN-B38M en el genoma del huésped, este permanece en el genoma y se transmite a las células hijas cuando las células se dividen.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<input type="checkbox"/>
animales		<input type="checkbox"/>
plantas		<input type="checkbox"/>
otros		<input type="checkbox"/>
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:
 Los linfocitos transducidos con el vector lentiviral no se liberan al medio ambiente y no son estables bajo condiciones medioambientales no

controladas. Para el análisis del producto farmacéutico y las muestras de sangre del paciente se utilizan los métodos de citometría de flujo y PCRc.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La integración del transgén en las células transducidas se confirma mediante PCRc multiplex.

La expresión del transgén en las células transducidas se caracteriza mediante citometría de flujo. El método de flujo es un ensayo ortogonal para demostrar que la integración del transgén se asocia a la expresión de la proteína CAR con un plegamiento correcto en la superficie celular.

F. Información sobre la liberación

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

El OMG se administrará por vía intravenosa a los sujetos incluidos en los estudios clínicos para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente o refractario.

El producto farmacéutico se fabricará en los EE. UU.

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: El OMG final no se libera al medio ambiente, sino que se administra, bajo unas condiciones muy controladas, a un número limitado de pacientes de los centros clínicos del estudio (hospitales), definidos y autorizados.	

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>Los centros participantes en España son:</p> <p>Hospital Clínico Universitario de Salamanca Paseo de San Vicente 58-182. 37007, Salamanca</p> <p>Hospital Clínic Barcelona C/Villarroel, 170. CP 08036 Barcelona</p> <p>Clínica Universitaria de Navarra Avd. Pio XII 36. CP 31008 Pamplona</p> <p>La localización de los centros participantes en el ensayo clínico es conocida y el OMG se administrará bajo condiciones controladas en dichos centros clínicos. Las células transducidas se infundirán a los pacientes en un área restringida y controlada. La información relativa a los centros participantes se encuentra descrita en los esquemas del centro (adjuntos, 1 2 y 3).</p>
<p>b) Área del lugar (m²): No procede. El producto farmacéutico se administra al paciente mediante infusión intravenosa en el entorno clínico de un hospital. No se prevé que el OMG se libere al medio ambiente.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>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:</p> <p>No se verán afectadas las zonas del medio ambiente externas a las habitaciones de los hospitales. Las medidas de contención durante la preparación y la administración de JNJ-68284528 a los pacientes excluirán su liberación al medio ambiente. Se utilizarán equipos de protección personal para evitar la exposición a JNJ-68284528 del personal médico implicado en la administración del producto.</p>

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:

JNJ-68284528 se administra en forma de infusión intravenosa. La dosis diana máxima que un paciente podría recibir es de $2,25 \times 10^6$ leucocitos T CAR + viables/kg como máximo. Podrá considerarse el retratamiento de los sujetos con JNJ-68284528, dentro de los mismos intervalos de dosificación a los que fueron asignados inicialmente, o bien reducir la dosis si es necesario por protocolo.

b. Duración de la operación:

JNJ-68284528 se administrará al paciente después de una quimioterapia de preacondicionamiento. El tiempo total de administración del OMG será de un máximo de 10 minutos por infusión.

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

JNJ-68284528 se administrará bajo condiciones controladas en los centros clínicos.

Se proporcionará a los centros una ficha de datos de seguridad, que contendrá las pautas para la manipulación segura de JNJ-68284528, las medidas en caso de vertidos accidentales, el equipo de protección personal, las medidas de primeros auxilios, las acciones de descontaminación y la eliminación del producto. Estas medidas se han diseñado para evitar cualquier liberación de JNJ-68284528 al medio ambiente.

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

No procede.

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

No se dispone de datos de liberaciones previas para este OMG en concreto.

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

Este apartado no procede. El organismo diana es el receptor. Los linfocitos T autólogos transducidos no se liberan al medio ambiente.

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

Se espera que el OMG tenga un efecto terapéutico en los pacientes con mieloma múltiple que expresan el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA).

Los linfocitos T transducidos no pueden diseminarse hacia ningún ecosistema natural, ya que pueden proliferar exclusivamente en condiciones específicas de cultivo o en los pacientes en los que se han infundido.

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

No se espera ninguna.

El vector lentiviral utilizado para la producción de JNJ-68284528 posee unos elementos en su diseño que limitan el posible riesgo de generación de lentivirus competentes para la replicación (LCR). Además, los linfocitos T transducidos son muy lábiles en las superficies del medio ambiente y tienen una supervivencia muy limitada fuera del cuerpo humano. Por lo tanto, no se esperan efectos no deseados en los ecosistemas.

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, a excepción de los pacientes que reciban JNJ-68284528. La exposición requiere la inyección directa de JNJ-68284528. JNJ-68284528 es muy lábil en las superficies del medio ambiente y tiene una supervivencia muy limitada fuera del cuerpo humano.

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

e) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy improbable
f) De otros organismos al OMG: Muy improbable
g) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy improbable

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 estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales

simulados.

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

El seguimiento de los pacientes incluirá la vigilancia de las células inmunitarias mediante múltiples parámetros, utilizando citometría de flujo. Los leucocitos T positivos para el OMG se identificarán mediante PCR cuantitativa. Después de la infusión, los pacientes continuarán en seguimiento a intervalos regulares, en cumplimiento de las recomendaciones de las autoridades sanitarias y según se define en el protocolo de tratamiento.

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. El vector lentiviral y el producto farmacéutico no se liberan al medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

De acuerdo con el protocolo clínico, durante el período posinfusión (día 1 al día 100) los sujetos serán objeto de una monitorización estrecha de la seguridad y se les realizarán evaluaciones de la enfermedad.

En el período postratamiento (día 101 hasta la finalización del estudio, 2 años después de que el último sujeto haya recibido la dosis inicial), la monitorización incluirá la seguridad y evaluaciones de la enfermedad cada 28 días. La evaluación de la enfermedad continuará hasta que se confirme su progresión, la muerte del sujeto, el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico, la retirada del consentimiento para la participación en el estudio o la finalización del estudio, lo que ocurra en primer lugar.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras la finalización del estudio 68284528MMY2001, se realizarán anualmente evaluaciones de LCR y de segundas neoplasias malignas primarias hasta que hayan transcurrido 15 años de la administración de JNJ-68284528 en un estudio de seguimiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

JNJ-68284528 no deberá ser liberado al medio ambiente.

El investigador es responsable de las instrucciones y entrenamiento al personal del centro de investigación. Se formará a las personas implicadas en el ensayo clínico respecto a los procedimientos y medidas a adoptar en caso de diseminación/liberación accidental. Adicionalmente, se limpiará el lugar/ubicación de la administración del OMG de acuerdo con los métodos de limpieza estándar para la manipulación de materiales que constituyen un riesgo biológico, complementada por la hoja de información de seguridad del promotor (documento adjunto 4).

Transporte:

Los linfocitos T JNJ-68284528 autólogos producidos y purificados son transportados desde Estados Unidos al centro de Beerse, dentro de la Unión Europea, desde donde se distribuirá el producto a los países participantes de la Unión Europea.

Los contenedores de envío están aislados para prevenir roturas y descongelación. El expedidor de nitrógeno líquido se encuentra en el interior del contenedor. Cada contenedor contiene un monitor de temperatura y un kit que contiene una etiqueta con la información del producto (contenido y calidad del material), las condiciones de almacenamiento e información sobre el productor.

Los contenedores de envío están sellados con un precinto de seguridad. A su llegada al centro de investigación (Laboratorio de Procesamiento de Células), el kit enviado es inspeccionado y documentado en un registro de contabilidad del producto.

JNJ-68284528 es criopreservado, traspasado a una bolsa de infusión y almacenado en un casete a $\leq -120^{\circ}\text{C}$ en la fase gaseosa del expedidor de nitrógeno líquido. JNJ-68284528 puede ser almacenado en el expedidor seco durante 48 horas.

Durante el transporte y almacenamiento del producto en investigación a los tanques de nitrógeno líquido del centro de investigación, JNJ-68284528 no debe ser separado de su casete, ya que está diseñado para proteger la infusión frente a cualquier rotura o daño.

Transporte interno desde las instalaciones de almacenamiento hasta la zona de preparación:

El material congelado será transportado en un contenedor con nitrógeno líquido en fase gaseosa que mantiene el material criopreservado en estado congelado hasta que pueda producir el procedimiento controlado de descongelación. El producto en investigación criopreservado deberá ser introducido en un contenedor con suficiente material absorbente en su interior para absorber cualquier derrame que pudiese suceder, y estar cerrado de forma segura. Este contenedor deberá ser introducido a su vez en un segundo contenedor que actuará como transportador y que será claramente identificado con el símbolo de riesgo biológico y la leyenda "MATERIAL DE RIESGO BIOLÓGICO".

Recepción de las células CAR-T en el Banco de Sangre:

Las células CAR-T llegarán en contenedores secos, y pueden ser almacenadas en ellos durante 48 horas.

Descongelación

La descongelación puede ser realizada junto a la cama sujeto o en las inmediaciones del sujeto para su administración. Deberá ser realizada en un baño de agua validado y aprobado por el promotor.

El baño de agua se llenará con aproximadamente 2 litros de agua estéril, calentada a 37°C. La bolsa congelada con las células CAR-T será introducida en una segunda bolsa estéril (cerrada con cremallera) y se procederá a la descongelación.

El momento del fin de la descongelación será utilizado para calcular el tiempo de expiración de la bolsa.

Transporte interno desde la zona de preparación hasta la zona de administración:

Después de la descongelación, las bolsas con las células CAR-T son transferidas en un período de tiempo de 2 o 3 minutos al lugar donde se encuentra el sujeto. Alternativamente, las células CAR-T serán transportadas congeladas hasta la cama del paciente en el departamento de Hematología, donde serán descongeladas.

Las bolsas con células CAR-T descongeladas tienen que ser conectadas a una vía intravenosa que incluya un puerto adicional para descarga. Esta operación es realizada en un banco de trabajo desinfectado sin extractor.

Medidas de descontaminación/limpieza después de la administración:

Después de su uso, la habitación será limpiada siguiendo las normas de limpieza estándar del hospital y se desinfectarán las superficies con una solución lejía y posteriormente con una toallita con alcohol isopropílico. Cualquier material contaminado debe almacenarse y desecharse en contenedores para residuos médicos (de riesgo biológico).

Pequeños derrames: Cubrir cuidadosamente el derrame con una toalla o almohadilla absorbente. Almohadilla absorbente húmeda con solución de lejía al 10%. Permitir un tiempo de contacto de 30 minutos.

Derrames grandes: Permitir que el polvo/aerosol se deposite durante 30 minutos o usar protección respiratoria apropiada.

Contener el derrame.

Absorber con material absorbente inerte.

Agregue la solución de lejía (5.25% de hipoclorito sódico) a una concentración líquida final de 10% (1 parte de lejía mezclada con 9 partes de líquido) a los materiales absorbentes. Permitir un tiempo de contacto de 30 minutos.

Grandes derrames y pequeños derrames: mantener en contenedores apropiados y cerrados para su eliminación. Trate el material recuperado de acuerdo con las regulaciones nacionales o locales. Descontamine todos los residuos médicos antes de enviarlos fuera del centro para su eliminación mediante incineración.

Limpie con una solución de lejía al 10% (5,25% de hipoclorito sódico), se recomienda 1 parte de lejía mezclada con 9 partes de agua para la limpieza de superficies y equipos.

Limpie la ubicación del derrame y las superficies adyacentes a fondo con etanol o agua con detergente.

Todos los residuos médicos son descontaminados y enviados fuera del centro para su eliminación mediante incineración.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

JNJ-68284528 no deberá ser liberado al medio ambiente.

Todos los residuos médicos, así como cualquier material que haya estado en contacto con el PEI, se inactivarán o destruirán según los procedimientos del centro complementados por la hoja de información de seguridad del promotor (Adjunto 4). Los residuos médicos deben ser descontaminados y enviados fuera del centro para su eliminación mediante incineración. El tratamiento de los residuos viene detallado en la sección 3(b).

Las células de los pacientes modificadas ex vivo no se liberan al medio a través de la defecación, por lo que no se toman precauciones especiales al respecto.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo y cantidad de residuos es similar al esperado durante una transfusión de sangre. Los residuos consisten principalmente en el envase del OMG (envase de crio-almacenamiento), la línea de infusión, el catéter de infusión, las tiras adhesivas, los guantes y las ropas desechables. Se prevé que la cantidad total de residuos sea mínima.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los residuos médicos líquidos se pueden descontaminar agregando lejía a una concentración final del 10% del volumen total de líquido. Después de 30 minutos, los líquidos se pueden desechar en lugares designados aprobados.

Los volúmenes de líquido pequeños que se encuentran dentro de los equipos de tubos, bolsas de aféresis, botes de reactivos, etc., pueden ser sellados / cerrados y depositarse en un contenedor de residuos con riesgo biológico.

Todos los residuos médicos se gestionan como residuos biopeligrosos y se envían fuera del centro para su eliminación mediante incineración.

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

Se considera que el riesgo de diseminación tras una propagación inesperada es muy bajo, ya que el OMG no puede sobrevivir fuera del organismo humano. La

aplicación del OMG a los pacientes se realizará en áreas confinadas y adecuadas dentro de los centros clínicos correspondientes. Las lesiones accidentales con agujas contaminadas con el OMG inducirán una respuesta autoinmunitaria en la persona afectada, que dará lugar a la eliminación del OMG; esto evitará la diseminación posterior del OMG. En un documento separado se definen las instrucciones de transporte, manipulación y eliminación del material del ensayo clínico. Se formará a las personas implicadas en el ensayo clínico respecto a los procedimientos y medidas a adoptar en caso de diseminación/liberación accidental.

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

Véase la respuesta al apartado J.1

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 pacientes tratados con el OMG dentro del ensayo clínico autorizado serán objeto de un seguimiento regular. El personal que manipule el PEI deberá seguir las instrucciones de manipulación y usar las medidas de protección indicadas en las instrucciones escritas del ensayo clínico, y seguir los estándares hospitalarios (por ejemplo, necesidad de vestir ropa específica, guantes o mascarilla quirúrgica, seguimiento de los procedimientos de desinfección estándar).