

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/19/25 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | 10 Octubre 2019 |
| d) Título del proyecto: | Ensayo clínico 68284528MMY3002: Estudio aleatorizado de fase 3 que compara JNJ-68284528, una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (T-CAR) dirigidos frente a BCMA, versus Pomalidomida, Bortezomib y Dexametasona (PVD) o Daratumumab, Pomalidomida y Dexametasona (DPd) en sujetos con mieloma múltiple en recaída y refractario a lenalidomida. |
| e) Período propuesto para la liberación: | Del 01-Feb-2020 (Primer paciente incluido esperado en España) hasta 31-Oct-2021 (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"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase |
| Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) | Linfocitos T autólogos modificados genéticamente |
| b) Identidad del OMG (género y especie) | |
| El OMG, denominado JNJ-68284528, consiste en células T autólogas modificadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico sintético (CAR). El CAR reconoce el antígeno de superficie celular llamado antígeno de maduración de células B (BCMA). | |
| c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: | |
| Las células T humanas parentales son genéticamente estables por naturaleza. | |
| El receptor CAR se introduce en los linfocitos T mediante transferencia de genes lentivirales. El material genético insertado se integra de manera estable y no es capaz de replicarse. Después de la integración del transgén LCAR2SIN_KAN en el genoma del huésped, el gen permanece en el genoma y se transmite a la progenie de las células cuando se dividen. | |

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: BE, DE, DK, GR, FR, IT, NL, SE, GB | |

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:

- Estado miembro de la notificación: EE. UU.
- Número de la notificación: IND N.º 18080

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

El JNJ-68284528 consiste en linfocitos T autólogos modificados genéticamente por medio del vector lentiviral LCAR2SIN_KAN auto-inactivante para expresar un CAR sintético. Las células T-CAR están diseñadas para el tratamiento de sujetos con mieloma múltiple recidivante o refractario. El antígeno diana del receptor es el antígeno de maduración de células B (BCMA) que se expresa específicamente en células plasmáticas malignas.

Este OMG consiste en linfocitos T autólogos transducidos *ex vivo* que se preparan en una instalación que cumple con los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). El producto farmacéutico se manipula en una campana de nivel de bioseguridad 2 antes de realizar la infusión intravenosa al paciente en un entorno clínico, lo que 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 ningún impacto medioambiental, ya que el OMG posee una viabilidad limitada fuera del paciente. Según la evaluación de riesgos ambientales y en ámbitos generales, el OMG no alcanzará el medio ambiente. Además, no se prevé que los sujetos liberen el producto al medio ambiente a través de la orina o heces de los sujetos al medio ambiente¹, por lo que no es probable que se exponga a especies de plantas o animales.

Los linfocitos T son muy lábiles y no sobreviven en superficies ambientales. El promotor es responsable de los procedimientos de gestión de la salud/bioseguridad y el personal está cualificado en el manejo de pacientes y la manipulación segura del OMG, lo cual reduce aun más el riesgo de exposición a agentes biológicos. Los centros son los responsables de la ejecución de los procedimientos proporcionados por el promotor. En general, el riesgo del vector lentiviral modificado de CAR o LCAR2SIN_KAN (sin capacidad de replicación), diseñado como un medicamento de investigación personalizado, es extremadamente bajo para otros seres humanos y el medio ambiente. Por lo tanto, el potencial de riesgo medioambiental se considera insignificante.

¹Reuter JD, Fang X, Ly CS, Suter KK, Gibbs D. Evaluación del riesgo de peligro asociado con el uso intravenoso de vectores virales en roedores. *Medicina comparativa*. 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

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

Otros , (especifíquense):

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

5. a) Técnicas de detección

Se implementan procedimientos de prueba de CC para confirmar las características

del material de aféresis del paciente.

La citometría de flujo y los análisis de qPCR de muestras de sangre del paciente y el producto farmacológico T-CAR también se utilizarán para medir las células T genéticamente modificadas.

5. b) Técnicas de identificación

Se implementan 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 No procede Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/> |
| d) Factores que afectan a la reproducción: No procede |

9. Capacidad de supervivencia

| |
|---|
| <p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo No aplicable a los linfocitos T humanos</p> <p>i) endosporas <input type="checkbox"/></p> <p>ii) quistes <input type="checkbox"/></p> <p>iii) esclerocios <input type="checkbox"/></p> <p>iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>vi) huevos <input type="checkbox"/></p> <p>vii) pupas <input type="checkbox"/></p> <p>viii) larvas <input type="checkbox"/></p> <p>ix) otras (especifíquense)</p> |
| <p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>La supervivencia de las células sanguíneas humanas requiere una combinación compleja de medios especiales, temperatura y CO₂. Las condiciones ambientales fuera del huésped son sustancialmente diferentes y no son apropiadas para su supervivencia (temperatura, pH, UV y cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas).</p> |

10. a) Vías de diseminación

| |
|--|
| <p>Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No se espera que se produzca una diseminación en el medio ambiente debido a la rápida inactivación y la falta de una vía de entrada natural al cuerpo.</p> |
|--|

10. b) Factores que afectan a la diseminación

| |
|--|
| <p>El sistema inmunitario de las personas que no sean el donante eliminará las células sanguíneas.</p> |
|--|

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)

Ninguno

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

Los linfocitos T autólogos se modifican genéticamente para expresar CAR con el fin de atacar a las células malignas que expresan BCMA. Esta modificación genética induce la activación de células T-CAR y la destrucción de células positivas para BCMA.

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 (especifíquese): | |

b) Identidad del vector:

Los vectores lentivirales generados a través de la tercera generación del sistema de producción de vectores se utilizan para la modificación genética. Aunque los plásmidos lentivirales están diseñados en base al virus VIH-1, el vector lentiviral se prepara mediante la transfección transitoria de células T HEK-293 y no es competente para la replicación. La identidad del vector lentiviral utilizado para la transducción se confirma con la tecnología Sanger. Los resultados confirman que la secuencia transgénica final del vector coincide al 100 % con la secuencia de referencia.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

La manipulación del vector se realiza en un laboratorio de contención de nivel II y los linfocitos T del paciente se transducen ex vivo.

El vector lentiviral utilizado en la producción de JNJ-68284528 posee unos elementos en su diseño que limitan el riesgo potencial 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) Las células T-CAR se identifican a través de la citometría de flujo para la expresión de proteínas CAR y mediante qPCR 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 transfección transitoria de células HEK-293T con el plásmido del vector y plásmidos que portan los genes Env, Gag/Pol y Rev a través de un sistema de empaquetamiento de 3ª generación.

El vector lentiviral LCAR2SIN_KAN codifica un CAR que consiste en el péptido de señalización (PS) CD8α humano, dominios dirigidos al BCMA, dominios CD8α bisagra y transmembrana (TM), dominio citoplasmático CD137 humano y dominio citoplasmático CD3ζ humano. La expresión de LCAR2SIN_KAN la dirige/controla un promotor hEF1α humano.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

| | |
|---|--------------------------|
| iv) microinyección | <input type="checkbox"/> |
| v) infección | <input type="checkbox"/> |
| otros, (especifíquense) Transducción <i>ex vivo</i> de células T autólogas. | |

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

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| i) transformación | <input type="checkbox"/> |
| ii) microinyección | <input type="checkbox"/> |
| iii) macroencapsulación | <input type="checkbox"/> |
| iv) macroinyección | <input type="checkbox"/> |
| v) otros, (especifíquense) | |

6. Información sobre el fragmento de inserción:

| |
|---|
| a) Composición del fragmento de inserción: Consulte más abajo en 6(c) |
| b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Consulte más abajo en 6(c) |

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

El vector lentiviral LCAR2SIN_KAN es un vector de expresión lentiviral basado en VIH-1 dirigido por un promotor de RSV. El transgén lo impulsa un promotor EF1- α humano. El vector contiene todos los elementos de procesamiento viral necesarios para la producción de lentivirus no competentes para la replicación, así como elementos para mejorar la valoración del virus, la expresión transgénica y la función general del vector.

El CAR se compone del péptido de señalización CD8 α (PS CD8 α) humano cuyo codon ha sido optimizado, el dominio de unión a BCMA optimizado por codón (compuesto por 2 VHH [anticuerpos de dominio único] diferentes, la bisagra CD8 α humana, el dominio transmembrana CD8 α humano, el CD137 (o 4-1BB) dominio citoplasmático y dominio citoplasmático CD3 ζ . La siguiente tabla proporciona la composición del inserto, la fuente de cada parte constituyente fundamental y su función.

Tabla1: Referencias de la secuencia del elemento del CAR

| Elemento CAR | Referencia (www.uniprot.org) | Coincidencia 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 CD8 α | Uniprot P01732 | NM_001768.6 | Asegurar la correcta conformación de células T |
| Transmembrana CD8 α | Uniprot P01732 | NM_001768.6 | |
| Dominio citoplasmático CD137 | Uniprot Q07011 | NM_001561.5 | Asegurar la correcta función del receptor de células T |
| Dominio citoplasmático 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

Esta sección no es aplicable.

Aunque los plásmidos lentivirales están diseñados en base al virus VIH-1, el vector lentiviral se prepara mediante transfección transitoria de células HEK-293T y utiliza un promotor alfa EF1 humano para impulsar 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: HIV-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 de genes lentivirales. El material genético insertado se integra de manera estable y no es capaz de replicarse. Después de la integración del vector LCAR2SIN_KAN en el genoma del huésped, el vector permanece en el genoma y se transmite a la progenie de las células cuando se divide.

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 en condiciones ambientales no controladas. Los métodos de citometría de flujo y qPCR se utilizan para el análisis del producto farmacológico y las muestras de

sangre del paciente.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La integración transgénica en las células transducidas se confirma mediante qPCR múltiplex.

La expresión transgénica en células transducidas se caracteriza mediante la citometría de flujo. El método de flujo consiste en un ensayo ortogonal para demostrar que la integración transgénica está asociada con la expresión de la proteína CAR correctamente plegada 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 en sujetos incluidos en los estudios clínicos y se administrará a sujetos para tratar el mieloma múltiple recidivante 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 en el medio ambiente; se administra en condiciones altamente controladas y en un número limitado de pacientes en centros definidos de estudios clínicos (hospitales). | |

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> <ul style="list-style-type: none">• Hospital Universitario 12 de Octubre Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid• Hospital Clínico Universitario de Salamanca Paseo de San Vicente 58-182. 37007, Salamanca• Institut Català d'Oncologia Badalona (ICO Badalona)- Hospital Germans Trias i Pujol Ctra. Canyet s/n, 08916 Badalona• Hospital Clínic Barcelona C/Villarroel, 170, 08036 Barcelona• Clínica Universitaria de Navarra Avd. Pio XII 36. CP 31008 Pamplona <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 (anexos 1-5).</p> |
| <p>b) Área del lugar (m²): No aplicable. El medicamento se administra a un paciente mediante perfusión intravenosa en un entorno clínico hospitalario. No se espera 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 afectará ninguna zona del medio ambiente fuera de la sala del hospital. Las medidas de contención durante la preparación y administración de JNJ-68284528 a los pacientes excluirán la liberación al medio ambiente. Se utilizarán equipos de protección personal para evitar la exposición a JNJ-68284528 del personal sanitario involucrado 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:

El JNJ-68284528 se administra como una única infusión intravenosa. La dosis objetivo máxima que puede recibir un paciente es de $2,25 \times 10^6$ CAR + células T viables/kg. Los sujetos pueden considerarse para recibir de nuevo el tratamiento con JNJ-68284528 con el mismo rango de dosis al que fueron asignados inicialmente o la dosis reducida si se requiere una reducción gradual por protocolo.

b. Duración de la operación:

El JNJ-68284528 se administrará a un paciente después del tratamiento de quimioterapia previo de acondicionamiento. El tiempo total de administración de OMG será de hasta 10 minutos mediante 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.

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

Esta sección no es aplicable. El organismo objetivo es el receptor. Las células T autólogas transducidas 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: | Homo |
| iv) Especie: | Homo sapiens |
| v) Subespecies: | |
| vi) Cepa: | |
| vii) Cultivar/Línea de reproducción: | |
| viii) Patovar: | |
| ix) Nombre vulgar: | Humano |

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

| |
|--|
| Se espera que el OMG produzca efecto terapéutico en pacientes con mieloma múltiple que expresen el antígeno de maduración de células B (BCMA). |
| Las células T no pueden propagarse en ningún ecosistema natural, ya que solo pueden proliferar en condiciones de cultivo específicas o en 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 en la producción de JNJ-68284528 tiene elementos en su diseño que limitan el riesgo potencial para la 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 prevén efectos adversos. |

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 en pacientes concretos que reciben JNJ-68284528. La exposición requiere la inyección directa de JNJ-68284528. El JNJ-68284528 es muy lábil en 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

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

b) De otros organismos al OMG: Muy improbable

c) 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 de los comportamientos y características del OMG y su impacto ecológico en entornos naturales estimulados.

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

No procede.

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 medicamento no se liberan al medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

De acuerdo con el protocolo clínico, los sujetos seguirán un control exhaustivo para evaluar la seguridad y la enfermedad durante el período posterior a la perfusión (del día 1 al día 100).

En el período posterior al tratamiento (Día 101 hasta la finalización del estudio: 2 años después de la dosis inicial del último sujeto), el seguimiento incluye evaluaciones de seguridad y enfermedad cada 28 días. La enfermedad se sigue evaluando hasta que se confirme su progresión, muerte, inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer, retirada del consentimiento para la participación en el estudio o el final del estudio, lo que ocurra primero.

6. Frecuencia del seguimiento

Una vez finalizado el estudio, la evaluación de LCR y las segundas neoplasias malignas primarias se recogerán cada año hasta 15 años después de la dosificación de JNJ-68284528 en un estudio de seguimiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El JNJ-68284528 no debe liberarse en el medio ambiente

El investigador es responsable de las instrucciones y entrenamiento al personal del centro. Las personas involucradas en el ensayo clínico recibirán formación sobre los procedimientos y las medidas a tomar en caso de propagación inesperada/liberación

accidental. Además, el centro/lugar de la administración de OMG se limpiará de acuerdo con los métodos de limpieza estándar para la manipulación de materiales de riesgo biológico complementados por la hoja de datos de seguridad de la empresa (anexo 6)

Transporte:

Los linfocitos T JNJ-68284528 autólogos producidos y purificados se envía desde los EE. UU. al centro Beerse de la UE, que enviará el producto en todos los países participantes en la UE.

Los contenedores de envío están aislados para evitar roturas y descongelaciones. El expedidor de nitrógeno líquido se coloca dentro del contenedor de envío. Se instala un controlador de temperatura dentro de cada contenedor de envío. Dentro del contenedor de envío se incluye un kit que contiene una etiqueta con la información del producto (contenido y calidad del material), las condiciones de almacenamiento y la información del fabricante.

Los contenedores de envío están sellados con un precinto a prueba de manipulaciones. Al llegar al centro clínico (Laboratorio de Procesamiento Celular), el kit de entrega se inspecciona y documenta en un registro de responsabilidad de medicamentos.

El JNJ-68284528 es criopreservado, traspasado a una bolsa de infusión y almacenado dentro de un casete a ≤ -120 °C en un contenedor con nitrógeno líquido fase vapor. El JNJ-68284528 puede conservarse en un contenedor seco durante 48 horas.

Durante el transporte y el almacenamiento del producto objeto de investigación en los tanques LN2 del centro, el JNJ-68284528 no debe separarse del casete, ya que está diseñado para proteger la bolsa de perfusión contra roturas y daños.

Transporte interno desde la instalación de almacenamiento al área de preparación:

Los materiales congelados se transportarán en un contenedor de nitrógeno líquido en fase de vapor que mantiene el material criopreservado en estado congelado hasta que pueda llevarse a cabo una descongelación controlada. El producto en investigación criopreservado se colocará dentro de un recipiente que contenga suficiente material impregnante para absorber cualquier derrame que pueda ocurrir, y se cerrará de forma segura. Este contenedor más grande se colocará dentro de un segundo contenedor que se utilizará como contenedor de transporte y estará marcado claramente con un símbolo de peligro biológico y las palabras "MATERIAL DE RIESGO BIOLÓGICO".

Recepción de células T-CAR en el banco de sangre y tejidos:

Las células T-CAR que llegan en los contenedores secos se pueden mantener en los mismos durante 48 horas.

Descongelación

La descongelación puede realizarse junto al paciente o cerca del sujeto para su administración. La descongelación debe realizarse en un baño de agua aprobado y validado por el promotor.

El baño de agua se llena con aproximadamente 2 litros de agua estéril y se calienta a 37 °C. La bolsa de células T-CAR congelada se coloca en una segunda bolsa estéril (cerrada con cremallera) y, seguidamente, se realiza la descongelación.

La fase final de la descongelación se usa para calcular el tiempo de caducidad de la bolsa.

Transporte interno desde el área de preparación hasta el lugar de administración:

Tras la descongelación, las bolsas de células T-CAR se trasladan en 2-3 minutos al lado de la cama del paciente. De manera alternativa, en centros donde la Unidad de Cuidados Intensivos se encuentra adyacente a las habitaciones de pacientes en el departamento de Hematología, las bolsas que contienen células T-CAR transducidas se transportan congeladas al lado de la cama del paciente desde el departamento de Hematología, donde se descongelan.

Las bolsas de células con células T-CAR descongeladas deben conectarse a una línea IV que incluye un puerto adicional para el lavado. Esta operación se realiza en un puesto de trabajo desinfectado sin campana.

Medidas de descontaminación/limpieza después de la administración:

Después de su uso, la sala se limpiará con los métodos de limpieza estándar del hospital y las superficies se desinfectarán con una solución de lejía seguida de una toallita con alcohol isopropílico. Cualquier material contaminado debe ser almacenado y desechado 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: Dejar que el polvo/aerosol se deposite durante 30 minutos o utilice una protección respiratoria adecuada.

Contener el vertido.

Absorber con material absorbente inerte.

Añadir la solución de lejía (hipoclorito de sodio al 5,25 %) a una concentración líquida final del 10 % (1 parte de lejía, mezclada con 9 partes de líquido) a los materiales absorbentes. Permitir un tiempo de contacto de 30 minutos. Derrames grandes y pequeños: mantener en recipientes adecuados y cerrados para su eliminación. Trate el material recuperado de acuerdo con las normativas nacionales o locales.

Descontaminar todos los desechos médicos antes de enviarlos a otro lugar para su eliminación mediante incineración.

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

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

Todos los desechos médicos se descontaminan y se envían fuera del centro para su eliminación mediante incineración.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El JNJ-68284528 no debe liberarse en el medio ambiente.

Todos los desechos médicos, así como cualquier material que haya entrado en contacto con el producto en investigación, se desactivarán o destruirán de acuerdo con los procedimientos del centro complementados por la hoja de datos de seguridad del promotor (anexo 6). Los desechos médicos deben descontaminarse y enviarse fuera del centro para su eliminación mediante incineración. El tratamiento de los desechos se detalla en la sección 3(b).

Las células modificadas ex vivo de los pacientes no se eliminan por medio de excreciones al medio ambiente. No se toman precauciones adicionales.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El tipo y la cantidad de desechos son similares a los que se esperan de una transfusión sanguínea. Los desechos consisten principalmente en el contenedor de OMG (contenedor de almacenamiento criogénico), línea de perfusión, catéter de perfusión, adhesivos secos, guantes y prendas desechables. Se prevé que la cantidad total estimada de desechos sea mínima.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los desechos líquidos pueden descontaminarse 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 y aprobados.

Los volúmenes pequeños de líquidos contenidos en conjuntos de tubos, bolsas de aféresis, botellas de reactivos, etc., pueden sellarse/cerrarse y colocarse en un contenedor de desechos biológicos peligrosos.

Todos los desechos médicos se manipulan como desechos biológicos peligrosos y se envían fuera del centro para su eliminación mediante incineración.

H. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

El riesgo de diseminación tras una propagación inesperada se considera muy bajo, ya que el OMG no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano. La aplicación del OMG a los pacientes se realizará en áreas adecuadas y confinadas dentro del centro clínico respectivo. La lesión accidental con agujas contaminadas con OMG inducirá una respuesta autoinmune en la persona afectada con la eliminación del OMG, lo que evita una mayor propagación del OMG. Las instrucciones para el transporte, la manipulación y la eliminación se definen para el material del ensayo clínico en un documento individual. Las personas involucradas en el ensayo clínico recibirán formación sobre los procedimientos y las medidas a tomar en caso de propagación inesperada/liberación accidental.

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

Consulte la respuesta a 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 en el entorno de ensayo clínico autorizado recibirán un seguimiento periódico. El personal que gestiona el IMP debe seguir las instrucciones de manipulación y las medidas de protección establecidas en las instrucciones escritas para el Ensayo clínico y seguir los estándares del hospital (por ejemplo: debe usar ropa, guantes o máscara quirúrgica específicos, seguir los procedimientos estándar de desinfección).