

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

MODELO DE RESUMEN DE INFORMACIÓN DE NOTIFICACIÓN PARA LA
LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE
DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE CONFORMIDAD CON EL
ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información general

1. Detalles de la notificación

| | |
|--|--|
| a) Estado miembro de la notificación: | ESPAÑA |
| b) Número de la notificación: | B/ES/21/09 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | 10 Junio 2021 |
| d) Título del proyecto: | Estudio para comparar el tratamiento con VRd seguido de ciltacabtagene autoleucel frente al tratamiento con VRd seguido de Rd en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado para quienes no está previsto el trasplante de células madre hematopoyéticas como tratamiento inicial |
| e) Período propuesto para la liberación: | Fecha de primer paciente incluido en España se prevé el 01-Sep-2021 hasta 16 Agosto 2023. |

2. Notificador: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, B-2340, Bélgica

3. Definición del OMG

| | |
|--------------------------|------------------------------------|
| a) Indique 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"/> | Células T autólogas modificadas genéticamente |
| - insectos | <input type="checkbox"/> | |
| - peces | <input type="checkbox"/> | |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> | especifique el phylum y la clase |
| Otro, especifique (reino, phylum y clase) | | Células T humanas |

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 IIIa:

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: <i>AT, BE, DE, DK, FI, FR, GB, GR, IT, NL, NO, PT, SE</i> | |

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

| | |
|--|-----------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo: | |
| - Estado miembro de la notificación: NL, ES, DE | |
| - Número de la notificación: | |
| ES: B/ES/19/16, B/ES/19/25, B/ES/18/32 | |
| NL: B/NL/19/002, B/NL/19/011, B/NL/19/012, B/NL/19/014 | |
| DE B/DE/20/PEI3934 | |

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: EEUU, Canadá | |

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 CAR-T 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).

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 heces¹, 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 aún más el riesgo de exposición a agentes biológicos. Se utilizará equipo de protección personal para evitar la exposición al JNJ-68284528 del personal médico que participe en la administración del producto. 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 y junto con las medidas de control tomadas, 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) Indique 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 (para 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"/> Se desconoce <input type="checkbox"/> |
| b) Autóctonos o establecidos en otros países de la CE: |
| i) Sí <input checked="" type="checkbox"/> (los siguientes puntos no son aplicables a células humanas) |
| En caso afirmativo, indique el tipo de ecosistema en que se encuentra: |
| Atlántico <input type="checkbox"/> |
| Mediterráneo <input type="checkbox"/> |
| Boreal <input type="checkbox"/> |

| | |
|---|-----------------------------|
| Alpino | <input type="checkbox"/> |
| Continental | <input type="checkbox"/> |
| Macaronésico | <input type="checkbox"/> |
| ii) No | <input type="checkbox"/> |
| iii) Se desconoce | <input type="checkbox"/> |
| c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

4. Hábitat natural del organismo:

| | |
|--|--------------------------|
| a) Si es un microorganismo: | |
| Agua | <input type="checkbox"/> |
| Suelo, en libertad | <input type="checkbox"/> |
| Suelo, en simbiosis radicales de plantas | <input type="checkbox"/> |
| En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas | <input type="checkbox"/> |
| Otros, (especifique): | |
| b) Si es un animal: hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Humano | |

5. a) Técnicas de detección

| |
|---|
| <p>Se implementan procedimientos de prueba de CC para confirmar las características del material de aféresis del paciente.</p> <p>La citometría de flujo y los análisis de qPCR de muestras de sangre del paciente y del producto farmacológico CAR-T también se utilizarán para medir las células T genéticamente modificadas.</p> |
|---|

b) Técnicas de identificación

| |
|--|
| <p>Se implementan procedimientos de prueba de CC para confirmar las características del material de aféresis del paciente.</p> |
|--|

6. ¿Está el organismo receptor clasificado conforme a las normas de la Comunidad vigentes relativas a la protección de la salud humana y/o del medio ambiente?

| | |
|---|--|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> |
| El organismo receptor es el <i>Homo sapiens</i> . | |
| En caso afirmativo, especifique: | |

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

| | | |
|---|--|---------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | Se desconoce <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 controla respecto a las enfermedades infecciosas según la normativa local. Los pacientes serán sometidos al menos a una prueba para detectar evidencias de infecciones graves activas virales, bacterianas o fúngicas sistémicas según 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 – No aplica a células T humanas.

| |
|--|
| a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplica. |
| b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplica. |
| c) Modo de reproducción No aplica. Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/> |
| d) Factores que afectan a la reproducción: No aplica. |

9. Capacidad de supervivencia:

| |
|--|
| a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo: No aplica a células T humanas. |
|--|

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

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La supervivencia de las células sanguíneas humanas requiere una combinación compleja de medios especiales, temperatura y CO₂. Las condiciones ambientales fuera del huésped son considerablemente diferentes y no son apropiadas para su supervivencia (temperatura, pH, UV y cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10. a) Vías de diseminación

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.

b) Factores que afectan a la diseminación

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

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país que notifica (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) Deleción de material genético

| | |
|------------------------------|--------------------------|
| iii) Sustitución de una base | <input type="checkbox"/> |
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) Otro (especifique) | |

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 CAR-T y la destrucción de células BCMA-positivas.

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. | |

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: | |
| Para la modificación genética se utiliza el vector lentiviral autoinactivado (SIN) VSV-G pseudotipado, generado mediante el sistema de producción de vectores de tercera generación. Aunque los plásmidos lentivirales están diseñados a partir del virus VIH-1, el vector lentiviral se prepara mediante transfección transitoria de células HEK-293 y no tiene capacidad de replicación. | |

6. Composición del 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 sin capacidad de 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 codón ha sido optimizado, el dominio de unión a BCMA optimizado por codón (compuesto por 2 VHH [anticuerpos de dominio único] diferentes, la región bisagra de CD8 α humano, el dominio transmembrana de CD8 α humano, el dominio citoplasmático CD137 (o 4-1BB) y el dominio citoplasmático CD3 ζ . La siguiente tabla proporciona la composición del inserto, la fuente de cada parte constituyente fundamental y su función. | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Elemento CAR</th> <th>Función</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PS CD8α</td> <td>Péptido de señalización</td> </tr> <tr> <td>Dominio de unión al BCMA</td> <td>Gen terapéutico</td> </tr> <tr> <td>Región bisagra CD8α Dominio transmebrana CD8α</td> <td>Asegurar la correcta conformación de células T</td> </tr> <tr> <td>Dominio citoplasmático CD137 Dominio citoplasmático CD3ζ</td> <td>Asegurar la correcta función del receptor de células T</td> </tr> </tbody> </table> | | Elemento CAR | Función | PS CD8 α | Péptido de señalización | Dominio de unión al BCMA | Gen terapéutico | Región bisagra CD8 α Dominio transmebrana CD8 α | Asegurar la correcta conformación de células T | Dominio citoplasmático CD137 Dominio citoplasmático CD3 ζ | Asegurar la correcta función del receptor de células T |
| Elemento CAR | Función | | | | | | | | | | |
| PS CD8 α | Péptido de señalización | | | | | | | | | | |
| Dominio de unión al BCMA | Gen terapéutico | | | | | | | | | | |
| Región bisagra CD8 α Dominio transmebrana CD8 α | Asegurar la correcta conformación de células T | | | | | | | | | | |
| Dominio citoplasmático CD137 Dominio citoplasmático CD3 ζ | Asegurar la correcta función del receptor de células T | | | | | | | | | | |
| d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: | | | | | | | | | | | |
| <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>- otros (especifique):</p> | | | | | | | | | | | |
| e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? | | | | | | | | | | | |
| <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> | | | | | | | | | | | |

En caso afirmativo, especifique:

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

1. Indique 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 (especifique). | |

2. Nombre completo:

| |
|---|
| i) Orden y taxón superior (para animales): Virus |
| ii) Familia (para plantas): Retroviridae |
| iii) Género: Lentivirus |
| iv) Especie: Virus de la inmunodeficiencia humana 1 |
| v) Subespecie: |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivo/línea de reproducción: |
| viii) Patovar: |
| ix) Nombre vulgar: HIV-1 |

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

| | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | Se desconoce <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo, especifique: | | |

| | | |
|---|--------------------------|--|
| a) ¿para cuál de los organismos siguientes? | humanos | <input checked="" 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 el organismo donante clasificado conforme a las normas de la Comunidad vigentes relativas a la protección de la salud humana y del medio ambiente, como la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos de exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

| | |
|--|-----------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo, especifíquese: El VIH-1 de tipo salvaje está clasificado como agente biológico del grupo 3 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores con agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). La designación del grupo 3 se aplica a los agentes (1) que causan una enfermedad humana grave y presentan un peligro serio, (2) que pueden presentar un riesgo de propagación a la comunidad, pero (3) normalmente existe una profilaxis o un tratamiento eficaz. Aunque los plásmidos lentivirales están diseñados a partir del virus VIH-1, el vector lentiviral no tiene capacidad de replicación. | |

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

| | | |
|-----------------------------|--|---------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | Se desconoce <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"/> | Se desconoce <input type="checkbox"/> |
| Especifique: | | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>b) ¿Se diferencia de alguna forma 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"/> Se desconoce <input type="checkbox"/></p> <p>Especifique:</p> | | |
| <p>c) ¿Se diferencia de alguna forma el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Se desconoce <input type="checkbox"/></p> <p>Especifique:</p> | | |
| <p>d) ¿Se diferencia de alguna forma el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Se desconoce <input type="checkbox"/></p> <p>Especifique:</p> | | |

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente:

| |
|---|
| <p>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.</p> |
|---|

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

| | | |
|--|--|---------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | Se desconoce <input type="checkbox"/> |
| <p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?</p> <p style="text-align: right;">humanos <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">otros <input type="checkbox"/></p> | | |

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.

No es aplicable a las células T humanas. El vector lentiviral no tiene capacidad de replicación. Los transgenes insertados en el vector lentiviral no codifican factores de patogenicidad, secuencias codificadoras de citoquinas, oncogenes, genes de resistencia a los antibióticos ni otras inserciones peligrosas.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección:

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

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 farmacológico se fabricará en los EEUU.

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

No

En caso afirmativo, especifique:

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 sobre el área circundante a la zona de liberación:

| |
|--|
| <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 - Clínica Universitaria de Navarra Avd. Pio XII 36. CP 31008 Pamplona - Hospital Gregorio Marañón Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid - Hospital Vall de Hebron Paseo de Vall d'Hebron 119-129, Barcelona (08035) - Hospital La Fe Avda. Fernando Abril Martorell, nº 106 46026 Valencia <p>La localización de los centros participantes en el ensayo clínico es conocida y el OMG se administrará bajo condiciones controladas en 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 1-6).</p> |
| <p>b) Área del lugar (m²): No aplica. 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> <ul style="list-style-type: none"> i) lugar real de la liberación (m²): ii) área de liberación más amplia (m²): |
| <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> |
| <p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplica.</p> |

4. Método y amplitud de la liberación:

| |
|--|
| <p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>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</p> |
|--|

| |
|---|
| <p>inicialmente o la dosis reducida si se requiere una reducción gradual por protocolo.</p> |
| <p>b. Duración de la operación:</p> <p>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 90 minutos mediante infusión.</p> |
| <p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>JNJ-68284528 se administrará bajo condiciones controladas en los centros clínicos.</p> <p>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.</p> |

5. Breve descripción sobre la media de las condiciones medioambientales (tiempo, temperatura, etc.):

| |
|------------|
| No aplica. |
|------------|

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG, si los hubiera, especialmente aquellos 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 posible impacto en el medio ambiente, si es significativamente diferente del organismo receptor o parental

Esta sección no aplica. 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: <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 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 han sido infundidas.

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 sin capacidad de replicación (RCL). 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 <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | Se desconoce <input type="checkbox"/> |
| Especifique: | | |

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 aplica.

| |
|---------------------------------------|
| 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 *in 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. Indique las referencias a los resultados pertinentes (si están disponibles) de los estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y su impacto ecológico realizados en entornos naturales estimulados (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 aplica. |
|------------|

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG:

| |
|---|
| El seguimiento de los pacientes incluirá la vigilancia de múltiples parámetros de las células inmunitarias mediante citometría de flujo. Los leucocitos T positivos para el OMG se identificarán mediante qPCR. 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 aplica.

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

No aplica.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²):

No aplica. 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 infusión (del Día 1 al Día 100).

El seguimiento posterior al tratamiento comienza una vez que se completa el seguimiento posterior a la infusión (en el Día 100) y dura hasta el final del estudio. En la fase de seguimiento posterior al tratamiento, los sujetos seguirán siendo controlados para comprobar su eficacia hasta que se confirme PD, muerte o retirada del consentimiento.

6. Frecuencia del seguimiento:

Una vez finalizado el estudio, la evaluación de RCL 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.

I. Información sobre el tratamiento posterior a la liberación y de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación:

JNJ 68284528 no se liberará en el medio ambiente.

El investigador es responsable de las instrucciones y de la formación del personal del centro. Las personas que participen en el ensayo clínico recibirán la formación correspondiente sobre los procedimientos y las medidas que deben tomarse en caso de propagación inesperada/liberación accidental. Además, el sitio/lugar de la administración del 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.

Medidas de descontaminación/limpieza tras la administración:

Se utilizarán detergentes y métodos de desinfección adecuados y validados para la descontaminación y la desinfección de acuerdo con las normas institucionales locales y desarrolladas en consonancia con las políticas/leyes nacionales.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación:

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

Todos los residuos médicos, así como cualquier material que haya estado en contacto con el IMP, serán inactivados o destruidos de acuerdo con los procedimientos del sitio complementados por la hoja de datos de seguridad de la empresa. Los residuos médicos deben ser descontaminados y enviados fuera del centro para su eliminación. El tratamiento de los residuos se detalla en la sección 3(b).

Las células modificadas ex vivo de los pacientes no se eliminan a través de los excrementos en el medio ambiente. No se toman precauciones adicionales.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos:

El tipo y la cantidad de residuos son similares a los que se esperan durante una transfusión de sangre. Los residuos consisten principalmente en el contenedor de OMG (contenedor de crio-almacenamiento), la línea de infusión, el catéter de infusión, los adhesivos secos, los guantes y las prendas desechables. Se espera que la cantidad total de residuos sea mínima.

b) Tratamiento de residuos:

Para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas, todos los residuos desechables que hayan estado en contacto con el OMG durante la preparación y la administración, así como los residuos del muestreo y el procesamiento de las muestras, se eliminarán como residuos hospitalarios específicos potencialmente infecciosos en un contenedor de residuos de riesgo biológico debidamente etiquetado y de acuerdo con las directrices locales de bioseguridad. Los materiales no desechables se desinfectan con detergentes de desinfección adecuados y validados o se esterilizan en autoclave.

J. Información sobre los planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación 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 de los OMG de las áreas potencialmente afectadas:

Consulte la respuesta de la pregunta J.1.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos durante o después de la dispersión:

No aplica.

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).