

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 Solicitud de autorización para el uso de liso-cel modificado genéticamente (también conocido como BMS-986387 y JCAR017) en España

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/23/19
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	la 18 de diciembre de 2023
d) Título del proyecto:	Un ensayo global de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico diseñado para comparar la eficacia y seguridad de Lisocabtagene Maraleucel frente a las opciones de elección del investigador (idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab) en participantes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP) recurrente o refractario, cuya enfermedad ha fallado al tratamiento con ambas terapias dirigidas BTKi y BCL2i (una población doblemente expuesta)
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 29-Mar-2024 (tentativa) hasta 03-Nov-2031

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	El promotor del estudio es Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, Estados Unidos de América (EE. UU.).
-------------------------------------	--

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"/> Linfocitos T autólogos modificados genéticamente (humanos)
- 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)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

El OMG JCAR017 (también conocido como liso-cel) se compone de linfocitos T autólogos de *Homo sapiens* transducidos con un vector lentiviral (VLV) que codifica un receptor quimérico (CAR) para el antígeno anti-CD19 dirigido contra células cancerosas que expresan CD19. JCAR017 es un constructo de linfocitos CAR T de segunda generación compuesto de linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos que expresan un CAR específico de CD19 que consta de una secuencia de dominio de unión al fragmento variable de cadena única (scFv) aislado de una línea celular de hibridoma específica de CD19 (FMC63), fusionado en secuencia con los dominios de bisagra de IgG4, el CD28 transmembrana, 4-1BB y de señalización de la cadena CD3ζ (zeta). También se coexpresa un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado (EGFRt) no funcional con el CAR específico de CD19 a través de un péptido autoescindido.

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

Las secuencias que codifican el CAR que se dirige a CD19 y el EGFRt se introducen en los linfocitos T mediante transducción *ex vivo* con un lentivirus autoinactivado (AIN), incompetente para la replicación, de tercera generación. Debido a la integración del vector viral en el genoma del huésped, las secuencias de CAR estarán presentes como parte estable integral del ADN del huésped en las células transducidas durante el tiempo que las células persistan después de la perfusión. El VLV está diseñado de manera que codifica solo genes necesarios para la expresión de CAR y EGFRt y carece de los genes necesarios para la replicación del VIH o la patogenicidad.

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: AT, BE, FR, DE, IT, NL, SE	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: AT - Número de la notificación: BMASGK-76110/0015-IX/B/16C/2018; 2020-0.607.477 - Estado miembro de la notificación: BE - Número de la notificación: LNE/AMV/HB/PB/CL/vr AMV/SBB219.2018/0102R (conocido previamente como AMV/06081998/SBB219.1998/0433); LNE/AMV/HB/PB/CL/vr AMV/SBB219.2018/0460R - Estado miembro de la notificación: FI - Número de la notificación: 10/M/18 - Estado miembro de la notificación: FR - Número de la notificación: TG 3754; TG 3788; TG 6500; 4925; 4916B; 4928; 4927; 5024; 5025; 5026; 7293; 7326; 7292 - Estado miembro de la notificación: DE - Número de la notificación: B/DE/18/PEI3370; B/DE/18/PEI3397; B/DE/18/PEI3428; B/DE/20/PEI4034 - Estado miembro de la notificación: IT - Número de la notificación: MI/IC/Op2/18/004; TO/IC/Op2/18/001; RM/IC/Op2/18/002; IM/IC/Imp2/18/002; TO/IC/Op2/18/002; RM/IC/Imp2/18/002; MB/IC/Op2/18/002; BG/IC/Op2/20/001 - Estado miembro de la notificación: NL - Número de la notificación: IM-MV 19-019_000.ob.1 (B/NL/17/005); IM-MV 19-019_000 (B/NL/17/005-2); IM-MV 18-010_006.bes.1 (B/NL/18/010) - Estado miembro de la notificación: ES - Número de la notificación: B/ES/17/12; B/ES/18/08; B/ES/18/09; B/ES/20/06 - Estado miembro de la notificación: SE - Número de la notificación: Eu-No. 2018-000929-32, Ref. No. 5.1-2018-43598; B/SE/19/2019-004081-18 <p>Utilice los siguientes códigos de país:</p> <p><i>Austria AT; Bélgica BE; República Checa CZ; Dinamarca DK; Finlandia FI, Francia FR; Alemania DE; Italia IT; Países Bajos NL; Noruega NO; Polonia PL; España ES; Suecia SE.</i></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: No procede

- Estado miembro de la notificación: Canadá
- Número de la notificación: Notificación de sustancias (NSN) No. 20367 (JCAR017)

- Estado miembro de la notificación: Japón
- Número de la notificación: No procede

- Estado miembro de la notificación: Suiza
- Número de la notificación: Nueva referencia de Swissmedic: 701068 (antigua referencia de Swissmedic: 2018GT2003) - CEC BE ref.: 2018-00628; Nueva referencia de Swissmedic / Número de caso: 701132 (antigua referencia de Swissmedic. 2019GT3002) - KEK-BE BASEC-ID: 2019-00499.

- Estado miembro de la notificación: UK
- Número de la notificación: 14758/0286/001-0001; 14758/0287/001-0001; 14758/0306/001-0001

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

No se espera impacto ambiental por la administración del medicamento JCAR017 a los participantes de este ensayo clínico. El medicamento JCAR017 se facilitará al centro sanitario para su perfusión al paciente a través de la vía intravenosa. Por tanto, no se espera un impacto ambiental, ya que la liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a la administración al paciente en un contexto hospitalario y no llegará al medio ambiente en general. No hay mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables en los ambientes fuera del paciente. No son posibles la persistencia y la replicación viral en el ambiente debido al uso de VLV incompetente para la replicación.

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

Se facilita la siguiente información para los linfocitos T humanos como organismos receptores o parentales.

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"/> Linfocitos T autólogos (humanos)
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
	(especifique el phylum y la clase)
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H. sapiens</i>
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: No procede
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: Linfocitos T humanos, células T

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 <input checked="" type="checkbox"/> las siguientes preguntas no son aplicables a las células humanas		
En caso afirmativo, indíquese 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) No se sabe <input type="checkbox"/>		
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> no aplicable a las células humanas		
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?		
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> no aplicable a las células humanas		

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): no aplicable a las células humanas	

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

No aplicable. JCAR017 es una población de linfocitos T humanos pensada para uso autólogo. La población inicial de células mononucleares de sangre periférica se obtuvo mediante aféresis del paciente, seguida por la producción de JCAR017 y la perfusión al mismo paciente.

5. a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de las células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo)

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas comunes de análisis de las células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo)

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"/> Los linfocitos T humanos no se clasifican según las reglas de la comunidad existentes.
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

El OMG se obtiene de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP) recurrente o refractario (R/R). Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patógenas y no pueden persistir ni replicarse en el ambiente o en otros organismos.

Se estudia a los pacientes en cuanto a VIH, VHB y VHC durante la selección (antes de la leucoféresis) y son excluidos del ensayo clínico si dan positivo o tienen antecedentes de infección por VIH o si los resultados de los análisis apoyan una infección activa por VHB o VHC (Nota: se permiten los participantes con un ensayo negativo de reacción en cadena de la polimerasa de hepatitis B o un análisis negativo de ARN del virus de la hepatitis C para la cuantificación de carga viral para hepatitis B o C). Son candidatos los participantes positivos para antígeno de superficie de la hepatitis B y/o anticuerpo anti-núcleo de la hepatitis B con una carga viral negativa y deben ser valorados en cuanto a tratamiento antiviral profiláctico. Además, se excluye del estudio a los participantes con infecciones no controladas, a pesar de antimicrobianos adecuados u otros tratamientos dirigidos a las infecciones.

El material fuente para la leucoféresis autóloga está controlado en cuanto a agentes adventicios virales según las normas específicas de cada país. Las pruebas de agentes adventicios (incluidos VIH, VHB y VHC) se realizan en muestras de sangre periférica recogidas de acuerdo con las normas locales. El promotor procesará las células excepto en casos en los que el paciente no cumple los criterios de elegibilidad del ensayo clínico, como se detalla en el protocolo clínico.

8. Información sobre reproducción

No aplicable a linfocitos T humanos modificados genéticamente en el receptor.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

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

c) Modo de reproducción Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

9. Capacidad de supervivencia

No aplicable. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
No aplicable

i) endosporas

- | | | |
|-------|---------------------------|--------------------------|
| ii) | quistes | <input type="checkbox"/> |
| iii) | esclerocios | <input type="checkbox"/> |
| iv) | esporas asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| v) | esporas sexuales (hongos) | <input type="checkbox"/> |
| vi) | huevos | <input type="checkbox"/> |
| vii) | pupas | <input type="checkbox"/> |
| viii) | larvas | <input type="checkbox"/> |
| ix) | otras (especifíquense) | <input type="checkbox"/> |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos, como medios especiales, temperatura y CO₂, para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles y en el medio ambiente general, los linfocitos T humanos no sobreviven.

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre personas mediante perfusión o inyección.

No hay mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano; por tanto, no se espera diseminación al medio ambiente.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Si los linfocitos T humanos se perfundieran o inyectaran a una persona con sistema inmunitario competente distinta del donante (paciente autólogo), se espera que el sistema inmunitario del receptor elimine las células.

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)

Se hace referencia a los números de notificación facilitados en la respuesta a la pregunta A.5 de este formulario.

C. Información sobre la modificación genética

La información facilitada en esta sección está relacionada con los linfocitos T autólogos que se han modificado genéticamente mediante transducción con el vector lentiviral CAR anti-CD19.

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

La transducción lentiviral *ex vivo* de linfocitos T autólogos CD4+ y CD8+ conduce a la integración del transgén en el genoma del huésped, lo que da lugar a la expresión de CAR específico de CD19 y EGFRt en la superficie de los linfocitos T. El CAR específico anti-CD19 consta de un dominio de unión a scFv derivado del AcM murino FMC63 específico CD19 fusionado con los dominios de señalización de 4-1BB y cadena CD3 ζ . Se espera que los linfocitos CAR T JCAR017 se dirijan a CD19, una proteína específica que se encuentra con frecuencia en las células malignas cancerosas y que cause la lisis de las células que expresan CD19. La proteína de la superficie celular EGFRt no funcional coexpresada podría servir como identificación de las células transducidas.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector:

El vector v20006 es un vector lentiviral autoinactivado (AIN) incompetente para la replicación, de tercera generación, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y pseudotipificado con la glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Codifica un CAR específico para el antígeno CD19, así como un EGFRt truncado no funcional.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

El vector v20006 es anfotrópico y tiene un amplio rango de huéspedes a los que puede infectar más de una especie o línea de cultivo celular. Sin embargo, es importante destacar que el vector lentiviral no es competente para la replicación y no codifica ningún gen patógeno. Del mismo modo, la suspensión de células transducidas profundida al paciente no contiene partículas infecciosas residuales del vector lentiviral ni partículas de virus competentes para la replicación.

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Las secuencias de la estructura básica lentiviral son detectadas y cuantificadas mediante PCRC que detecta el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) como marcador de la integración del vector y el gen de albúmina como control endógeno. Se utiliza una curva estándar de ADN para cuantificar la cantidad de vector amplificado y se calcula el número de integraciones de vector por genoma. Se usa la albúmina como gen de mantenimiento para determinar el número de genomas presentes en la muestra.

Se utilizan el número de integraciones de vector por genoma y el porcentaje de células CAR⁺ CD3⁺ en la muestra de análisis (obtenida con el método de inmunofenotipificación de citometría de flujo usando anticuerpo antiidiotipo CAR anti-CD19) para calcular y notificar el número promedio de integraciones (copias) del vector por cada célula CAR⁺ CD3⁺.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

No aplicable. No hay genes de resistencia a los antibióticos presentes en el vector lentiviral CAR anti-CD19.

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los componentes de la partícula de VLV necesarios para una infectividad completa incluyen ácido nucleico (ARN), proteínas estructurales del vector, enzimas y una cubierta lipídica, que se obtiene de las células productoras durante la gemación y se pseudotipifica con glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Todas las proteínas estructurales y enzimas se obtienen de la poliproteína Gag-Pol del vector, que se escinde mediante la enzima proteasa durante la maduración de la partícula. La proteína de la matriz forma la concha esférica de la partícula de LV, mientras que la proteína de la cápside forma una concha interna que contiene el ácido ribonucleico (ARN) del vector asociado a la proteína de la nucleocápside. La concha de la cápside interna también contiene las enzimas transcriptasa inversa e integrasa.

El genoma de ARN lineal, de cadena única, del vector lentiviral v20006 codifica genes para el receptor de antígeno quimérico (CAR) JCAR017 así como EGFRt no funcional truncado corriente abajo del mismo promotor y no codifica ningún gen viral. El promotor que impulsa la expresión del transgén es un promotor híbrido que consta del promotor eucariótico factor de elongación 1 (EF1) α (alfa) y el elemento R del virus de la leucemia de células T humana (HTLV)-1 R (promotor EF1 α (alfa)/HTLV-1R). El elemento HTLV-1 R sirve como intrón/potenciador para el promotor EF1 α (alfa).

Las otras secuencias provirales insertadas se obtienen de VIH-1. Estas secuencias comprenden las regiones de LTR que se han hecho autoinactivadas eliminando las secuencias de promotor/potenciador y las regiones atenuadas de las proteínas y elementos que ayudan en la producción, el empaquetamiento o la transferencia del transcripto que contiene el gen terapéutico. El VLV no codifica ninguna proteína del VIH.

Más precisamente, el ARN del VLV CAR anti-CD19 codifica varios elementos virales, incluidas repeticiones terminales largas (LTR) que dirigen la transcripción inversa y la integración de la forma proviral, un elemento que responde a Rev que permite un aumento mediado por Rev en la estabilidad del ARN viral y un tracto de polipurina central que es necesario para una transcripción inversa eficiente. Se modificó la 3' LTR para eliminar el promotor/potenciador en la región U3 y confiere propiedades de AIN a la forma proviral integrada. La modificación AIN elimina 400 pb, incluida la caja TATA y los lugares de unión para los factores de transcripción Sp1 y NF- κ B y se transfiere a la 5' LTR durante la transcripción inversa. Así, las LTR en la forma proviral integrada son transcripcionalmente inactivas y están muy limitadas para la síntesis de ARN viral de longitud completa en los linfocitos T transducidos. Las LTR de AIN también reducen el potencial de afectación de la transcripción de las regiones de codificación celular adyacentes al lugar de integración viral. Además, el codón de inicio de traducción presente en el fragmento del gen gag que es parte de la señal de empaquetamiento de Psi se ha mutado a un codón de parada traslacional, impidiendo la producción de cualquier proteína Gag. Además, hay un elemento regulador mutante del elemento regulador postranscripcional (WPRE) del virus de la hepatitis de la marmota (WHP) presente para mejorar la estabilidad del ARN.

El vector es defectuoso para replicación y está autoinactivado. No pueden montarse y desprenderse nuevas partículas virales de la célula huésped final debido a la ausencia, en el provirus, de todas las proteínas accesorias que confieren infectividad y potencial replicativo al lentivirus.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	<input checked="" type="checkbox"/> Transducción

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

No aplicable.

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:

La inserción codifica secuencias necesarias para la expresión y la producción del CAR terapéutico y el EGFRt.

El transgén codifica el CAR específico de CD19, compuesto por un péptido director N-terminal de la secuencia de señal de la cadena alfa del receptor GM-CSF a la expresión de superficie directa, scFv específico de CD19 derivado del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63, bisagra de IgG4 y región transmembrana CD28 humana, elemento coestimulante de los linfocitos T humanos 4-1BB, cola citoplásmica humana de CD3zeta humano para la activación de los linfocitos T. El fragmento CAR específico de CD19 se une a EGFRt con un péptido de unión T2A autoescindido.

EGFRt es un polipéptido transmembrana del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo I truncado no funcional. Los dominios I y II, así como la cola citoplásmica del EGFR se han eliminado, dando lugar a la forma truncada, EGFRt, que contiene solo los dominios III, IV y el dominio transmembrana (Wang et al, 2011). Esta truncación es tal que EGFRt conserva el lugar de unión anti-EGFR dentro del dominio III, permitiendo la selección y la detección. La delección de los dominios I y II impide la unión a sus ligandos naturales factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento transformador alfa (TGF α). La delección de la cola citoplásmica deja a EGFRt carente de actividad de señalización.

A continuación se facilita la descripción del transgén, incluido el origen y la función de cada componente:

Componente de inserción: Péptido director N-terminal de la secuencia de señal de la cadena alfa del receptor de GM-CSF humano

Fuente: Humano

Función: Dirige la expresión en superficie del CAR

Componente de inserción: scFv anti-CD19

Fuente: Murino y sintético (derivado del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63)

Función: Receptor antigénico específico de CD19

Componente de inserción: Bisagra de IgG4

Fuente: Humano

Función: Aporta suficiente separación del scFv de la membrana celular

Componente de inserción: Región transmembrana de CD28

Fuente: Humano

Función: Dominio transmembrana para el anclaje a la membrana celular

Componente de inserción: Elemento coestimulador 4-1BB

Fuente: Humano

Función: Dominio citoplásmico para la coestimulación de los linfocitos T

Componente de inserción: Cola citoplásmica de CD3zeta

Fuente: Humano

Función: Dominio citoplásmico para la activación de los linfocitos T

Componente de inserción: Péptido de conexión T2A

Fuente: Virus Thosea Asigna

Función: Péptido de conexión autoescindido, para separar CAR de EGFRt después de la traducción

Componente de inserción: Péptido director N-terminal de la secuencia de señal de la cadena alfa del receptor de GM-CSF humano

Fuente: Humano

Función: Dirige la expresión en superficie del EGFRt

<p>Componente de inserción: Polipéptido transmembrana EGFRt Fuente: Humano Función: Proteína de superficie celular truncada no funcional para la identificación de las células transducidas</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Véase la respuesta a 6 (a).</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG Véase la respuesta a 6 (a).</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/> - Otros especifíquense):
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

Las secuencias de la inserción y su origen se enumeran en la Sección C.6.(a).

Las secuencias del transgén (anti-CD19 y EGFRt) tienen origen humano, excepto el péptido de conexión (24 aminoácidos), que se obtiene del virus Thosea Asigna y el scFc anti-CD19, que se obtiene del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63.

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo, Thosea, Mus
iv) Especie: Homo sapiens, Thosea Asigna, Mus musculus
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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:		
No aplicable.		

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	
Las secuencias del transgén son de origen humano, excepto el péptido de conexión (24 aminoácidos), derivado del virus Thosea Asigna, que se clasifica como grupo de riesgo 1. El ser humano y el ratón no se clasifican según las reglas existentes de la Comunidad.	

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

La secuencia que codifica el CAR que se dirige a CD19 se introduce en los linfocitos T mediante transducción con un lentivirus autoinactivado, incompetente para la replicación, de tercera generación. Debido a la integración del vector viral en el genoma del huésped, las secuencias de CAR estarán presentes como parte estable integral del ADN del huésped en las células transducidas durante el tiempo que las células persistan después de la perfusión. El transgén CAR insertado solo lleva genes para la expresión de CAR específico de CD-19 y EGFRt. Carece de genes necesarios para la replicación o la patogenicidad del VIH.

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"/>
No aplicable.		

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

El OMG no es patógeno ni dañino. No se han notificado problemas de seguridad durante el desarrollo no clínico y clínico de JCAR017.

Además, el v20006 empleado para transducir los linfocitos T autólogos es un vector lentiviral autoinactivado, incompetente para la replicación. No es capaz de replicarse en las células humanas y, por tanto, no puede formar viriones progenie que darían lugar a la extensión de un virus replicante o recombinación con otros retrovirus.

El vector lentiviral v20006 emplea un sistema de genoma dividido de tercera generación en el que los plásmidos que codifican los segmentos y genes necesarios para formar el vector viral se segregan en tres plásmidos colaboradores separados: la glucoproteína de cubierta (no obtenida de un lentivirus) está en un plásmido, los genes *gag* y *pol* en otro plásmido (derivado de VIH-1) y el gen *rev* en un tercer plásmido (derivado del VIH-1). El transgén se codifica en un plásmido de transferencia (derivado del VIH-1 pero autoinactivado debido a una delección en la 3'LTR). Todas las secuencias se facilitan *in trans* mediante transfección de plásmidos a la línea celular HEK-293T que solo permite la expresión transitoria de estos constructos durante la etapa de producción del vector viral. El riesgo de LCR se reduce aún más reteniendo la dependencia de Rev del vector viral. Rev es necesario para la exportación del transgén del genoma ARN del núcleo al citoplasma para la expresión de proteínas y el empaquetamiento. Como Rev se proporciona solo *in trans* y como la proteína Rev no está empaquetada en el virus, la posibilidad de que un genoma de ARN lentiviral pueda continuar su exportación nuclear en las células transducidas es muy poco probable. Finalmente, la naturaleza autoinactivada del vector significa que la expresión de la LTR se reduce significativamente debido a la delección de la 3'LTR y la ausencia del gen *tat* del VIH-1 (normalmente necesario para la transcripción impulsada por LTR).

El OMG se obtiene de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP) R/R. De acuerdo con las condiciones y los pasos de lavado del proceso de fabricación, se espera que no haya presentes partículas del vector lentiviral infeccioso residual en el medicamento JCAR017.

Finalmente, los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patógenas y no pueden persistir ni replicarse en el ambiente ni en otros organismos. Se estudia a los pacientes en cuanto al VIH durante la selección y se les excluye del ensayo clínico si dan resultado positivo, eliminando así el riesgo de recombinación con cualquier VLV que podría permanecer potencialmente en el medicamento.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las células transducidas con el vector lentiviral CAR anti-CD19 (es decir, el medicamento JCAR017) no se liberan al medio ambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas. Después de la administración del producto, se vigila a los pacientes en cuanto a la persistencia de JCAR017 usando PCRc específica de las secuencias integradas de VLV.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se usa PCR cuantitativa para medir las secuencias integradas del vector y detectar la presencia de linfocitos T transducidos. Se usa citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar las células que expresan el CAR específico de CD19.

F. Información sobre la liberación

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

El OMG final (producto autólogo) se perfunde a un paciente incluido en un ensayo clínico con el objetivo de que reconozcan y causen la lisis de las células malignas. El propósito de la liberación es realizar un ensayo clínico multicéntrico para determinar la eficacia y la seguridad de JCAR017 solo en comparación con las opciones de elección del investigador (idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab) en participantes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP) recurrentes o refractarios.

No se espera que el tratamiento con JCAR017 tenga efectos ambientales significativos.

Tenga en cuenta que el vector lentiviral CAR anti-CD19 se usa solo para transducir ex vivo los linfocitos T autólogos en un centro de fabricación conforme a las BPF, controlado y aislado, con sede fuera de la UE.

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, especifíquese:

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

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

- Hospital Universitario Vall de Hebrón. Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona
- Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda Blasco Ibañez 17, 46010 Valencia
- Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo, km 9,100_28034 Madrid
- Hospital Universitario de Salamanca, C.A.U de Salamanca. Paseo de San Vicente 58-182, 37007 Salamanca
- Instituto Catalán de Oncología. Avda. Gran Vía 199-203, 08908 L'Hospitalet (Barcelona)
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla s/n, 39008 Santander

b) Área del lugar (m²):

<p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>La administración de JCAR017 tendrá lugar en un contexto clínico, en una sala de hospital.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p> <p>La administración de JCAR017 tendrá lugar en un contexto clínico.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No aplicable, porque la liberación tendrá lugar durante un estudio clínico en centros de sanitarios.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplicable, porque la liberación tendrá lugar durante un estudio clínico en centros de sanitarios.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>El OMG no está pensado para liberarse al medio ambiente. JCAR017 se perfundirá por vía intravenosa una vez por paciente a una dosis total objetivo de 100×10^6 linfocitos T viables CAR-positivos (linfocitos T viables CAR+), de 2 a 7 días después de finalizar la quimioterapia de linfodepleción (LD). Cada dosis de JCAR017 incluye linfocitos T CAR+ CD4+ y linfocitos T CAR+ CD8+.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>Para la administración de JCAR017, se espera que el producto se descongele y se administre el volumen de dosis marcado al participante en el plazo de 2 horas después de la extracción del recipiente de envío o el congelador de nitrógeno líquido (LN2) (si se conserva el producto en el centro).</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>El medicamento JCAR017 que contiene linfocitos T transducidos con vector lentiviral CAR anti-CD19 se administra por vía intravenosa al sujeto en condiciones controladas estándar para trasplante celular en el centro sanitario. JCAR017 se enviará al centro sanitario en un recipiente de envío validado antes de la administración programada al paciente. La conservación del producto en tanques de nitrógeno líquido en el centro es opcional, de acuerdo con los requisitos específicos del país.</p> <p>Cualquier manipulación del medicamento terminado JCAR017 se realizará bajo el nivel de contención de riesgos biológicos adecuado y de acuerdo con los procedimientos de los centros sanitarios. Celgene ha asignado un Nivel de Bioseguridad 2 (BSL2) a JCAR017. Según la Tabla 1 de la directriz de “Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente mediante un</p>

vector retro/lentiviral”, se le puede bajar la calificación y manipularse como BSL1 en las actividades posteriores a la producción (*es decir, después de la transducción*). El promotor ha mitigado el riesgo de formación de LCR mediante el diseño intencionado de propiedades del vector lentiviral (falta de homología de secuencias entre el provirus y el VIH-1/2 y HTLV 1/2 naturales reduciendo al mínimo la recombinación homóloga como mecanismo para la generación de LCR), las condiciones del proceso de fabricación (separación de genes virales en múltiples plásmidos durante la producción viral) y control analítico (ausencia demostrada de VIH/HTLV/LCR de los vectores virales y ausencia demostrada de LCR del medicamento). En consecuencia, se cumple el riesgo insignificante de aparición de LCR definido por la guía. En el contexto de las condiciones indicadas en la Tabla 1 bajo “ausencia de virus competente para la replicación en las células GM”, confirmamos que los pacientes/donantes positivos para VIH son excluidos mediante los criterios de exclusión del protocolo de ensayo clínico; sin embargo, los pacientes/donantes de HTLV no son excluidos de la fabricación de JCAR017. Como se describió antes, hay un riesgo insignificante de generación de LCR con respecto a la coinfección con HTLV. De acuerdo con esta justificación, la manipulación de JCAR017 dentro de las condiciones de BSL-1 para actividades corriente abajo de la fabricación del producto es justificable según el alcance general del documento de guía.

Antes de y durante la administración, el OMG está contenido en recipientes cerrados dedicados; no habrá actividades en las que terceros, incluido personal médico, puedan entrar en contacto directo con él. La administración de JCAR017 se realizará en centros sanitarios especializados equipados para la administración segura de productos biológicos o celulares y por parte de profesionales sanitarios con experiencia, debidamente formados en procedimientos de higiene y normas relativas a la seguridad y la manipulación de materiales infecciosos. JCAR017 contiene linfocitos T humanos autólogos y, por tanto, los profesionales sanitarios deben emplear precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre. Cualquier JCAR017 utilizado parcialmente o no utilizado (material remanente en los viales), los viales, las láminas de barrera absorbentes, cualquier suministro utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración IV, debe eliminarse de acuerdo con la política del centro para la eliminación de residuos biopeligrosos de tejidos con patógenos transmitidos por la sangre o material de pacientes potencialmente infeccioso. Las jeringas y el equipo de protección utilizados se recogerán en una bolsa sellable y se colocarán en un contenedor dedicado y debidamente etiquetado, que luego se llevará a la sala de residuos de la instalación apropiada. La eliminación de todo el material contaminado se realizará de acuerdo con los procedimientos de eliminación de residuos biopeligrosos en vigor en los centros participantes.

Aparte de la limpieza y desinfección estándar de la sala clínica y de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados, no se necesita ningún tratamiento especial del centro. Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles en el ambiente general, los linfocitos T no sobreviven.

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

JCAR017 se administrará en un contexto clínico a temperatura ambiente.

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 hay datos relevantes aplicables sobre posibles impactos ambientales de liberaciones previas realizadas con JCAR017. JCAR017 no puede persistir en el medio ambiente.

G. 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 diana es el receptor paciente autólogo. Los linfocitos T autólogos transducidos no se liberan al medio ambiente.

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

Los linfocitos CAR T JCAR017 se usan en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas de células B. Cuando se inyectan al paciente, las células JCAR017 reconocen y se dirigen eficazmente a los linfocitos B CD19+ (incluidos los linfocitos B malignos) y al unirse, inducen la lisis de las células diana que expresan CD19. Las células transducidas no son viables en los ambientes fuera del sujeto.

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

Ninguno esperado. La posible interacción con otros organismos, como VIH (y lo que podría conducir a recombinación *in vivo* que causa formación de LCR), en pacientes es muy baja, ya que ningún paciente VIH+ se ve expuesto a JCAR017. Se somete a cribado a los participantes en el estudio antes de la aceptación en el estudio clínico actual JCAR017. No se genera ningún producto JCAR017 a partir de sujetos VIH+, lo que elimina la posibilidad de recombinación del VLV con VIH. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. No son posibles la persistencia o la recombinación viral en el ambiente debido al uso de VLV incompetente para la replicación. La administración del producto de OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células del OMG. En resumen, no se esperan interacciones entre JCAR017 y otros organismos en el medio ambiente.

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

No hay posibilidad de diseminar JCAR017 desde el centro del estudio clínico a ningún otro ecosistema. Todos los residuos clínicos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital para eliminar residuos biopeligrosos. Consulte el Manual de Administración del Producto para la eliminación y destrucción de cualquier JCAR017 no utilizado y los materiales que han entrado en contacto con el medicamento facilitados por el promotor.

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 hay organismos no diana que puedan verse dañados significativamente de forma accidental por la liberación del OMG. Esta sección no es aplicable.

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:

El medicamento JCAR017 se produce con un vector incompetente para la replicación que inserta de forma estable el ADN proviral que codifica el CAR en el genoma de los linfocitos T autólogos. El transgén CAR anti-CD19 no es capaz de movilización o amplificación. Por tanto, no se espera la transferencia de genes a organismos no previstos y el riesgo es muy bajo por las siguientes razones:

1. Los riesgos posibles para el sujeto tratado incluyen el riesgo teórico de generación de un lentivirus competente para la replicación (LCR). Sin embargo, es importante indicar que todos los genes virales responsables de la patogenicidad y la replicación del VIH han sido eliminados de la secuencia proviral y sustituidos por un gen terapéutico humano, lo que hace que el riesgo de LCR sea despreciable. No pueden montarse y desprenderse nuevas partículas virales de la célula huésped final debido a la ausencia, en esta forma proviral, de todas las proteínas accesorias que confieren infectividad y potencial replicativo al lentivirus.

2. Ningún paciente VIH+ se ve expuesto a JCAR017.

Se somete a cribado a los sujetos antes de la aceptación en el estudio clínico actual. Se excluye a los sujetos positivos para VIH de la participación en el estudio: ningún producto JCAR017 se produce a partir de sujetos VIH positivos, lo que elimina la posibilidad de recombinación de las secuencias provirales insertadas con VIH.

b) De otros organismos al OMG:

El medicamento JCAR017 existirá como linfocitos T diferenciados en el paciente. Aunque siempre es posible que los sujetos humanos se vean infectados por otros organismos, no hay riesgo añadido al sujeto, ya que el OMG no codifica ningún gen viral o patógeno.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez que se crea el medicamento JCAR017, no se espera más transferencia de genes.

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 aplicable. No se ha realizado ningún estudio de la conducta y las características del OMG y su impacto ecológico en ambientes naturales estimulados (p. ej., microcosmos).

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

No aplicable.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la perfusión al sujeto, los linfocitos T CAR positivos se detectarán usando un método basado en PCR para cuantificar el transgén CAR.

Como JCAR017 se administra como un curso único de tratamiento, se sigue a los sujetos en el estudio hasta 5 años después de la aleatorización para evaluaciones de seguridad y eficacia. Además, como este protocolo conlleva transferencia de genes, el seguimiento a largo plazo de la seguridad del vector retroviral y la supervivencia a largo plazo continuarán hasta 15 años después de la perfusión de JCAR017 según el protocolo clínico del estudio de seguimiento a largo plazo (GC-LTFU-001).

En el seguimiento a largo plazo, los sujetos se someterán a una rutina, definida en el protocolo, de exploración física e historia clínica, incluidos medicamentos concomitantes y acontecimientos adversos (AA), prestándose atención especial a características posiblemente relacionadas con acontecimientos asociados a retrovirus como nuevas neoplasias malignas, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno neurológico preexistente, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno reumatológico o autoinmunitario previo o la nueva incidencia de otros trastornos hematológicos, o nuevas infecciones. Podrían realizarse exámenes de la médula ósea para evaluar o confirmar el estado de remisión. Además, se realizarán estudios de laboratorio para evaluar criterios de valoración rutinarios de la seguridad, persistencia del vector de JCAR017 y LCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable. El medicamento JCAR017 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento (linfocitos CAR T autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

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

No aplicable. El medicamento JCAR017 no se libera al medio ambiente. No se espera que ningún material genético se done a otro organismo que al paciente para el que el producto se ha fabricado específicamente. Si se produjera dicha transferencia, podría usarse PCR, como se describe en la sección E.4 para detectar e identificar el OMG. Además, la administración del producto de OMG a un sujeto humano inmunocompetente que no sea el paciente autólogo conduce a un rechazo de las células del OMG mediado por el sistema inmunitario.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplicable. El medicamento JCAR017 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento JCAR017 (linfocitos CAR T autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Véase la respuesta a H.1.

6. Frecuencia del seguimiento

Véase la respuesta a H.1.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El promotor proporcionará un Manual de Administración del Producto JCAR017 a todos los centros participantes; toda la manipulación del producto debe realizarse según se indica en el Manual de Administración del Producto. Cualquier residuo de producto y materiales potencialmente contaminados después de la administración deben eliminarse como se indica en el Manual de Administración del Producto según las medidas en vigor de seguridad de eliminación de riesgos biológicos de la institución para patógenos transmitidos por la sangre o material del paciente potencialmente infeccioso. Esta destrucción se documentará claramente y se mantendrá disponible en el historial. Estos procedimientos y medidas de contención garantizarán una manipulación segura y la prevención de cualquier liberación al medio ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se aplica ningún tratamiento del OMG después de la liberación, aparte de la eliminación del residuo de producto y los materiales contaminados, como se describe en I.1. Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles en el ambiente general, los linfocitos T no sobreviven.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Cualquier producto no usado parcialmente (que permanezca en el recipiente del producto) y materiales empleados para la administración de JCAR017, incluidos los recipientes del producto, los equipos de administración IV y cualquier suministro empleado en la preparación que haya estado en contacto con JCAR017. El tipo y la cantidad de residuo se documenta también en un Formulario de eliminación/destrucción del producto y se archiva en el archivo del centro sanitario (ACS) y en los registros del estudio del sujeto.

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier residuo de producto y materiales potencialmente contaminados después de la administración deben eliminarse como se indica en el Manual de Administración del Producto según las medidas en vigor de seguridad de eliminación de riesgos biológicos de la institución para patógenos transmitidos por la sangre o material del paciente potencialmente infeccioso. Esta destrucción se documentará claramente y se mantendrá disponible en el historial.

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

Las políticas y procedimientos estándar en vigor en hospitales e instituciones de investigación para el tratamiento de residuos médicos que pueden contener patógenos transmitidos por la sangre. JCAR017 (medicamento) no es viable en el medio ambiente fuera del cuerpo del paciente tratado. No es posible que el medicamento se extienda al medio ambiente.

Tenga en cuenta que el vector lentiviral CAR anti-CD19 se usa solo para transducir *ex vivo* los linfocitos T autólogos en el centro de fabricación conforme a las BPF, controlado y aislado, con sede fuera de la UE; y se degrada rápidamente en el medio ambiente.

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

En caso de vertido accidental de JCAR017 (medicamento), la descontaminación se realiza de acuerdo con los procedimientos del hospital en caso de vertidos, como llevar equipo de protección personal, cubrir el vertido con absorbente, aplicar un desinfectante aprobado por el hospital durante un tiempo de contacto adecuado y eliminación del residuo como biopeligroso. El equipo del estudio en el centro, que participará en la administración del medicamento del estudio, recibirá formación completa sobre los requisitos del estudio y los procedimientos del hospital.

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

De acuerdo con los procedimientos locales del hospital, se espera que no haya ninguna planta, animal o suciedad en la sala del hospital donde JCAR017 se administre al sujeto.

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable

El medicamento JCAR017 (células transducidas) y el vector lentiviral CAR anti-CD19 no codifican ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral CAR anti-CD19 empleado para fabricar JCAR017 se degrada rápidamente en el ambiente. La administración del producto de OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células del OMG. Por tanto, no se esperan efectos indeseables.