

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

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/16/09
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	08-Sep-2016
d) Título del proyecto:	Estudio de JCAR015 en ensayos clínicos con pacientes con neoplasias malignas derivadas de células B.
e) Período propuesto para la liberación:	del 01/12/2016 al 31/12/2020

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:
Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, Nueva Jersey 07901, Estados Unidos

3. Definición de la 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
	- 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)	hombre		

b) Identidad del OMG (género y especie)
JCAR015 - Las células T CD3+ autólogas que expresan un receptor CAR específico para CD19 compuesto por un dominio de unión extracelular scFv derivado de una línea celular de hibridoma murino (SJ25C1) específico para CD19, un dominio transmembrana y citoplásmico de CD28 y el dominio de señalización CD3ζ.
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 dirigido contra CD19 se introducen en las células T por transducción con un gammaretrovirus sin capacidad para la replicación. Dado que el vector vírico se integra en el genoma del huésped, tras la infusión, las secuencias del CAR estarán presentes como una parte integral y estable del ADN del huésped en células transducidas mientras estas persistan.

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: DE, GB, BE, IT, FR	

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"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: FR - Número de la notificación: Desconocido	

Utilice los siguientes códigos de país:

Austria AT; Bélgica BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Reino Unido GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Países Bajos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE

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	

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

El posible impacto ambiental de la liberación de JCAR015 es muy bajo. La liberación de JCAR015 se limita a su administración al paciente en el entorno hospitalario y no alcanzará al medio ambiente en gran medida.

El OMG consiste en linfocitos T modificados genéticamente que se transducen *ex vivo* en una instalación que cumple las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) que lo envía a los centros clínicos donde se infunden en el paciente por vía intravenosa, lo que significa que el riesgo de cualquier impacto sobre el medio ambiente es insignificante.

En el caso improbable de que se expongan las células al medio ambiente, es decir, que se liberen del envase de forma accidental, perderían rápidamente viabilidad y, por tanto, se perderían las secuencias vectoriales. Además, al tratarse de un vector retrovítico sin capacidad de replicación, no es necesario adoptar precauciones especiales a la hora de eliminar los residuos clínicos contaminados.

Es sumamente improbable que el paciente excrete el vector utilizado para fabricar JCAR015 (“shedding”) (Schenk-Braat *et al*, *J Gene Med* 2007; 9: 910-921; Bear *et al*, *Molecular Therapy* 2012; vol. 20 n.º 2: 246-249). Como se ha explicado anteriormente, resultaría muy poco probable que las secuencias vectoriales se movilizasen.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

<p>- peces <input type="checkbox"/></p> <p>- otro animal <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase)</p> <p>Otros, (especifiquense):</p>
--

2. Nombre

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

3. Distribución geográfica del organismo

<p>a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p>
<p>b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:</p> <p>i) Sí <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:</p> <p>Atlántico <input type="checkbox"/></p> <p>Mediterráneo <input type="checkbox"/></p>

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"/>
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 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 , (especifiquense):	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: hombre	

5.a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

5.b) Técnicas de identificación

--

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. El control sobre el material proveniente de leucoféresis de sangre autóloga para detectar agentes virales accidentales se realiza siguiendo las directrices específicas que marca cada país. A los pacientes se les realizará, al menos, un análisis del VIH, del VHB y del VHC antes de la donación de sangre y, si diesen positivo, se les excluiría del estudio clínico.		

8. Información sobre reproducción
No procede en el caso de células T humanas transducidas 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 <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:

9. Capacidad de supervivencia
No procede, los linfocitos T modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
(i) endosporas <input type="checkbox"/>
(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)
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Las células T humanas necesitan disoluciones complejas, así como condiciones físicas y ambientales controladas para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin tales controles y en el medio ambiente en general, estas células no sobrevivirán.

10.a) Vías de diseminación

Las células T humanas solo pueden transmitirse de persona a persona por medio de infusión o inyección. Dada la incapacidad de las células T humanas de sobrevivir en el medio ambiente en general, no se prevé que se produzca ninguna diseminación.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

En caso de que las células T humanas sean infundidas o inyectadas en un individuo distinto al donante, se prevé que el sistema inmunitario del receptor las elimine.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

Ninguna

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El producto celular JCAR015 está constituido por células T CD3+ autólogas que están modificadas genéticamente para expresar el receptor CAR específico para 1928z CD19 bajo el control de las repeticiones terminales largas (LTR) en el virus de la leucemia murina de Moloney (Mo-MuLV). El receptor CAR está constituido por scFv específico para CD19 que deriva del

anticuerpo monoclonal murino SJ25C1, que está fusionado a los dominios transmembrana y citoplásmico de CD28 y al dominio de señalización citoplásmico de la cadena CD3ζ. Las células T que expresan el receptor CAR seleccionan las neoplasias malignas diana de célula B CD19+ y son redirigidas de forma eficaz hacia el reconocimiento y la lisis de las células diana que expresan CD19, incluyendo las células leucémicas.

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 retrovítico SFG-1928z es un vector gamma-retrovítico sin capacidad para la replicación.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
El vector vírico SFG-1928z se pseudotipa con la envoltura del virus de la leucemia del simio gibón (GALV), que selecciona como diana al receptor de expresión omnipresente que es un transportador de tipo III de fosfato inorgánico conocido como Pit-1 (también se le denomina SLC20A1 o GLVR1). Por todo ello, cabe esperar que el vector vírico SFG-1928z tenga tropismo por las células animales y humanas.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Se puede identificar las células transducidas por la detección de la expresión del receptor CAR (es decir, la expresión del transgén insertado por el vector) utilizando una citometría de flujo.	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	

e) Fragmentos constituyentes del vector

El receptor CAR está constituido por el péptido líder de CD8 α , seguido del fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que, a su vez, está constituido por regiones variables de cadenas ligeras (V_L) y pesadas (V_H) unidas por un conector de repetición (Gly₄Ser)₃ y, después, por los dominios extracelular (rod), transmembrana (TM) e intracelular (endo) de CD28 y seguido por el dominio intracelular de CD3 ζ . El receptor CAR se encuentra en un vector gamma-retrovírico que está flanqueado por repeticiones terminales largas 5' y 3'. Anterograde al CAR se encuentra la señal de empaquetamiento (Ψ), flanqueada por el sitio donante de empalme (SD) y sitio aceptador de empalme (SA).

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)	Transducción

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El receptor CAR está constituido por el péptido líder de CD8 α , seguido del fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que, a su vez, está constituido por regiones variables de cadenas ligeras (V_L) y pesadas (V_H) unidas por un conector de repetición (Gly₄Ser)₃, y por los dominios extracelular CD28 (en forma de varilla, rod), transmembranal (TM) e intracelular (endo) y seguido por el dominio intracelular de CD3 ζ . El receptor CAR se encuentra en un vector gamma-retrovírico que está flanqueado por repeticiones terminales largas 5' y 3'. Anterógrado al CAR se encuentra la señal de empaquetamiento (Ψ), flanqueada por el sitio donante de empalme (SD) y el sitio aceptador de empalme (SA).

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

Nombre	Origen	Función prevista
5' LTR	Virus de la leucemia murina de Moloney	Repetición terminal larga 5' del vector retrovítico, que también sirve de promotor para el transgén.
SD	Virus de la leucemia murina de Moloney	Sitio donante de empalme.
Ampliación de la señal de empaquetamiento	Virus de la leucemia murina de Moloney	Sitio para el empaquetamiento de los genomas del vector en la cápside vectorial.
SA	Virus de la leucemia murina de Moloney	Sitio aceptador de empalme.
Péptido líder de CD8 α	<i>Homo sapiens</i>	Péptido líder para el transporte a la superficie celular a través del retículo endoplásmico.
scFv	Hibridoma de ratón SJ25C1 cDNA	Receptor del antígeno específico para CD19.
CD28 rod, TM, endo	<i>Homo sapiens</i>	Rod sirve como espaciador. TM es el dominio transmembrana. El dominio endo funciona como coestimulación de la célula T.
Dominio citoplásmico CD3 ζ	<i>Homo sapiens</i>	Activación de célula T.
3' LTR	Virus de la leucemia murina de Moloney	Repetición terminal larga 3' del vector retrovítico, que también contiene la señal de poliadenilación para el ARN del transgén.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
Véase la respuesta para la 6 (b).

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

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

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

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

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 type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

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

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

En caso afirmativo , especifíquese:

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Las secuencias que codifican el CAR dirigido contra CD19 se introducen en las células T por transducción con un gammaretrovirus sin capacidad para la replicación. Dado que el vector vírico se integra en el genoma del huésped, tras la infusión, las secuencias del CAR estarán presentes como una parte integral y estable del ADN del huésped en células transducidas mientras estas persistan.

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 siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	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</p> <p>El vector vírico SFG-1928z es un vector de genoma dividido sin capacidad de replicación. Por ello no es capaz de crear progenies de sí mismo más víricas que darían lugar a la propagación de un virus con capacidad de replicación o a la recombinación con otros retrovirus. El vector vírico SFG-1928z no tiene capacidad de replicación porque la mayoría de las secuencias <i>gag</i>, <i>pol</i> y <i>env</i> están eliminadas. Sigue habiendo una región parcial de <i>gag</i> para mantener la secuencia de empaquetamiento y permitir el empaquetamiento del ARN en los viriones; sin embargo, la secuencia parcial de <i>gag</i> contiene un codón finalizador para evitar cualquier traducción. Sigue habiendo una región parcial de <i>pol</i> para conservar un sitio aceptador del empalme. Solo se conservan los últimos nucleótidos de <i>env</i> como parte de la unión 3' LTR. Los transgenes de CAR insertados en el vector no codifican factores patógenos o tóxicos, ni factores que proporcionarían resistencia a antibióticos u otros factores peligrosos. Los transgenes codifican factores que funcionan para proporcionar la activación de las células T, la estimulación de células T y un receptor específico para el antígeno CD19.</p>		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:
 Tras la administración del producto, se monitorizará a los pacientes para detectar la persistencia de JCAR015 utilizando qPCR.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Entre las técnicas utilizadas para identificar JCAR015 se incluyen la qPCR y la citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

<p>El OMG definitivo no se libera al medioambiente, sino que se infunde al paciente inscrito en un ensayo clínico con el objetivo de reconocer y causar la lisis de las células leucémicas.</p> <p>El propósito de la liberación es el de realizar un ensayo clínico multicéntrico para determinar la seguridad, viabilidad y eficacia de JCAR015 en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de célula B.</p> <p>La leucemia linfoblástica aguda (también denominada LLA) es un tipo de leucemia agresiva que se caracteriza por la presencia de demasiados glóbulos blancos (linfoblastos) en la médula ósea y en la sangre. Se puede propagar a los ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central (SNC) y a otros órganos. Sin tratamiento, la LLA suele progresar rápidamente. Los pacientes con leucemia que no responden al tratamiento inicial (enfermedad refractaria) o que presentan una recaída tras el tratamiento inicial (recidiva), tienen un desenlace nefasto. Los pacientes que se pueden someter a un trasplante de médula ósea tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 25 %, mientras que la tasa de supervivencia a los 5 años de quienes no pueden recibir dicho trasplante es inferior al 5 %.</p> <p>Las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) suponen un nuevo abordaje terapéutico para pacientes con LLA. Los primeros datos clínicos muestran que esta terapia es muy efectiva a la hora de hacer que los pacientes adultos y pediátricos que padecen leucemia recidivante o refractaria pasen a un estado sin enfermedad (remisión).</p> <p>No se prevé que el tratamiento con JCAR015 tenga ningún efecto importante sobre el medio ambiente.</p>
--

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

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

En caso afirmativo, especifíquese:

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>Los ensayos clínicos JCAR015 se llevarán a cabo en los siguientes hospitales:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hospital Germans Trias i Pujol• Complejo Asistencial Universitario de Salamanca• Hospital Universitario 12 de Octubre• Hospital Universitari i Politècnic La Fe• Fundación Jiménez Díaz• Hospital Clínic de Barcelona
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>(i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>(ii) área de liberación más amplia (m²):</p> <p>JCAR015 se administrará en la habitación de un hospital.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>Ninguna</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>Ninguna</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Se administrará JCAR015 en dos infusiones intravenosas (i.v.) con un intervalo de tiempo entre ellas de 14 a 28 días. La primera infusión (dosis n.º 1) se administrará con una dosis objetivo de 1×10^6 JCAR015 células/kg, mientras que la segunda (dosis n.º 2) se administrará con una dosis objetivo de 3×10^6 JCAR015 células/kg.</p>
<p>b) Duración de la operación:</p> <p>Se prevé que la administración de JCAR015 dure, aproximadamente, 30 minutos.</p>
<p>(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p>

Celgene proporcionará un Manual de administración del producto JCAR015 a todos los centros participantes; toda la manipulación del producto debe efectuarse conforme al Manual de administración del producto. Cualquier residuo del producto y material potencialmente contaminado tras la administración debe desecharse como se describe en el Manual de administración del producto conforme a las medidas de seguridad vigentes de la institución para la eliminación de residuos biológicos que pueden contener patógenos de transmisión hemática o materiales potencialmente infecciosos. La destrucción se documentará claramente y se conservará en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención garantizarán la manipulación segura y evitarán cualquier tipo de liberación al medio ambiente.

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

Se administrará JCAR015 en la habitación de un hospital a temperatura ambiente.

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

En los Estados Unidos, existen diferentes ensayos clínicos con JCAR015 en curso o finalizados. Según se ha descrito en el presente documento, las posibles repercusiones sobre la salud de los seres humanos o el medio ambiente derivadas de la liberación de JCAR015 son compatibles con las asociadas a las liberaciones anteriormente realizadas.

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

1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): hombre

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)

<p>Las células T que expresan el receptor CARse utilizan en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas de células B. Cuando se inyectan al paciente, las células JCAR015 reconocen y se dirigen de forma eficaz a las células B CD19+ (incluyendo las células B malignas) y tras su unión, inducen la lisis de las células diana que expresan CD19, incluyendo células leucémicas.</p>

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

No es previsible

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor, un carácter más invasivo, etc.?

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

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

Ninguno

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

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: Ninguno
b) De otros organismos al OMG: Ninguno
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No procede

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No se ha realizado ningún estudio sobre el comportamiento y las características del OMG ni de su impacto ecológico en entornos naturales simulados (p. ej., microcosmos, etc.)
--

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

Ninguno

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Como JCAR015 se administra como un único ciclo de tratamiento, se hace un seguimiento de los sujetos durante 2 años tras la última infusión de JCAR015 para evaluar la eficacia y la seguridad. Teniendo en cuenta que este protocolo implica transferencia de genes, se realizará un seguimiento a largo plazo de la seguridad del vector retroviral y de la supervivencia a largo plazo durante un máximo de 15 años tras la última infusión de JCAR015.

En el seguimiento a largo plazo, los sujetos se someten a exámenes físicos rutinarios (semestrales y anuales) y a anamnesis, incluyendo los medicamentos concomitantes y los acontecimientos adversos, prestando atención especial a las características que estén relacionadas con los acontecimientos asociados al retrovirus, como nuevas neoplasias malignas, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno neurológico preexistente, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno autoinmune o reumatológico o nueva incidencia o exacerbación de otros trastornos hematológicos. Se llevarán a cabo exámenes de médula ósea para evaluar o confirmar el estado de remisión. Además, se pueden realizar analíticas para evaluar los criterios de valoración de la seguridad habituales, la persistencia del vector JCAR015 y RCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede

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

No procede

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

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

Celgene proporcionará un Manual de administración del producto JCAR015 a todos los centros participantes; toda la manipulación del producto debe efectuarse conforme al Manual de administración del producto. Cualquier residuo del producto y material potencialmente contaminado tras la administración debe desecharse como se describe en el Manual de administración del producto conforme a las medidas de seguridad vigentes de la institución para la eliminación de residuos biológicos que pueden contener patógenos de transmisión hemática o materiales potencialmente infecciosos. La destrucción se documentará claramente y se conservará en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención garantizarán la manipulación segura y evitarán cualquier tipo de liberación al medio ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No procede ningún tratamiento del OMG tras la liberación, salvo la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados como se describe en el punto I.1. Las células T humanas requieren disoluciones complejas y condiciones físicas y ambientales controladas para sobrevivir fuera del organismo humano. Sin estos controles en el entorno general las células T no sobrevivirán.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todo producto parcialmente no utilizado (material que quede en la criobolsa) y los materiales usados para administrar JCAR015, incluyendo las bolsas criogenizadas, el equipo de administración i.v., y los suministros utilizados en la preparación que han estado en contacto con JCAR015.

3(b) Tratamiento de residuos

Cualquier residuo del producto y material potencialmente contaminado tras la administración debe desecharse como se describe en el Manual de administración del producto conforme a las medidas de seguridad vigentes de la institución para la eliminación de residuos biológicos que pueden contener patógenos de transmisión hemática o materiales potencialmente infecciosos. La destrucción se documentará claramente y se conservará en los registros.

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

Políticas e intervenciones de referencia que se realizan en hospitales e instituciones de investigación para el tratamiento de los residuos médicos que pueden contener patógenos de transmisión hemática.

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

Véase la respuesta a J.1.

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

No procede

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

No procede