

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/17/20
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	24/11/2017
d) Título del proyecto:	Estudio clínico 64041757LUC2002: Estudio de Fase 1b/2, abierto y aleatorizado, de la eficacia y la seguridad de JNJ-64041757, una inmunoterapia con gérmenes vivos atenuados de <i>Listeria monocytogenes</i> , en combinación con nivolumab frente a nivolumab en monoterapia en sujetos con adenocarcinoma de pulmón avanzado.
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 15/02/2018 hasta 15/02/2021

2. Notificador

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

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 checked="" type="checkbox"/>
	Hongo	<input type="checkbox"/>
	Animal	<input type="checkbox"/>
	- mamíferos	<input type="checkbox"/>
	- insectos	<input type="checkbox"/>
	- peces	<input type="checkbox"/>
	- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)		

b) Identidad del OMG (género y especie)

JNJ-64041757 es una versión modificada genéticamente de *Listeria monocytogenes* (Lm) que se pretende usar como inmunoterapia para el cáncer humano en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón avanzado. Las modificaciones genéticas dan lugar a los cambios siguientes:

1. Atenuación de la virulencia por la delección de las secuencias que codifican dos determinantes de la virulencia natural (actA e internalina B)
2. Expresión heteróloga del gen mediante la integración estable del casete de expresión de la mesotelina humana (hMeso) - variante III del factor de crecimiento epidérmico (EGFRvIII) en el locus tRNA^{Arg} del cromosoma Δ actA/ Δ inlB de la Lm. JNJ-64041757 procede de la cepa ANZ-100 de la plataforma de Lm viva atenuada con doble delección (Live Attenuated Double-Deleted, LADD). En ausencia de datos exhaustivos de JNJ-64041757, los datos derivados de la cepa plataforma (ANZ-100) y las cepas derivadas (CRS-207 y JNJ-64041809) se hace referencia en apoyo de esta notificación.

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

La secuencia genética que codifica la mesotelina - EGFRvIII se integra de forma estable en el cromosoma bacteriano. La estabilidad genética de JNJ-64041757 se ha demostrado hasta en >270 generaciones. Para más información relacionada con la estabilidad genética de JNJ-64041757, véase la sección E.2.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: BE	
Nota:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos y Canadá
- Número de la notificación: 1609-1541 (Estados Unidos); NSN18526 (Canadá)

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

No se espera ningún impacto medioambiental atribuible a la liberación accidental del OMG por las razones siguientes:

- El OMG es una cepa viva de *Listeria monocytogenes* (Lm) atenuada con doble deleción (LADD) que no se produce de forma natural y que se ha modificado en el laboratorio para que sea 1.000 veces menos virulenta que la Lm de tipo silvestre en ratones, manteniendo al mismo tiempo la capacidad inmunógena. Debido a que las bacterias están atenuadas en células normales, no cabría esperar ningún efecto adverso en las personas que entren accidentalmente en contacto con ellas, ni en el medio ambiente.

Si se liberara JNJ-64041757 en el ambiente no tendría ninguna ventaja selectiva con respecto a la Lm silvestre y permanecería atenuada en cuanto a su virulencia como resultado de las deleciones genéticas $\Delta actA$ y $\Delta inlB$ y, por lo tanto, no supondría un riesgo para los seres humanos o animales expuestos a él (Brockstedt 2004). Como precaución, se vigilará mediante cultivo de muestras de los pacientes durante el tratamiento y las fases de seguimiento, para confirmar la eliminación del JNJ-64041757 tras dosis repetidas y hasta 1 año después de la profilaxis antibiótica.

- JNJ-64041757 se administrará por vía intravenosa a seres humanos como parte del estudio clínico controlado con protocolo clínico 64041757LUC2002 en un entorno hospitalario. No se prevé su excreción en el medio ambiente a través de la orina o las heces del sujeto, por lo tanto, es improbable que especies vegetales o animales sufran exposición (Le 2012, Brockstedt 2004).

- Aunque se observó excreción fecal en un solo mono al que se administró la dosis más alta (1×10^9 UFC) de JNJ-64041757 y se observó excreción urinaria en monos macho y hembra con la dosis máxima (3×10^{10} UFC) de CRS-207, la evaluación por protocolo de la saliva, las heces y la orina de los sujetos, en estudios clínicos con cualquier cepa de LADD (JNJ-64041757, JNJ-64041809, ANZ-100 y CRS-207), no halló ninguna evidencia de excreción. Además, el seguimiento de los hemocultivos indica una rápida desaparición de JNJ-757 del torrente circulatorio, presentando la mayoría de los sujetos hemocultivos negativos 2 horas después de la perfusión.

- No se han publicado casos de listeriosis, bacteriemia por *Listeria* (LADD) o bacteriemia por *Listeria* (silvestre) en sujetos que completaron el tratamiento con JNJ-64041757 o JNJ-64041809. Se han notificado tres casos ($< 0,1\%$) de persistencia de CRS-207 después del ciclo de 7 días de profilaxis antibiótica por vía oral. Para reducir el riesgo de persistencia, se vigilan los hemocultivos durante y después del tratamiento, se administra profilaxis antibiótica y se prohíben los tratamientos inmunosupresores. Cualquier resultado positivo para *Listeria* durante el estudio se tratará como acontecimiento adverso de especial interés y se comunicará a Janssen de manera acelerada.

- En resumen, el riesgo asociado a la administración del OMG a los pacientes es bajo, siendo insignificante el riesgo para otros seres humanos y para el medio ambiente.

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

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Bacillar

ii) Género: Listeria

iii) Especie: monocytogenes

iv) Subespecie: ...
v) Cepa: Mutante espontánea resistente a la estreptomicina de una cepa natural (10403)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): ...
vii) Nombre vulgar: <i>Listeria monocytogenes</i>

3. Distribución geográfica del organismo

La Lm de tipo silvestre se encuentra ampliamente difundida en el medio ambiente y se puede encontrar en ambientes húmedos, en el suelo y en la vegetación en descomposición.

Por el contrario, la cepa parental del OMG (CERS 382.20) es resistente a la estreptomicina (la resistencia se consiguió mediante selección en el laboratorio y no es consecuencia de una manipulación genética). El OMG en cuestión (JNJ-64041757) no se encuentra de forma natural sino que es un producto en fase de investigación para uso clínico y se administrará a los sujetos con adenocarcinoma avanzado de pulmón en condiciones controladas en centros clínicos de los Estados Miembros de acuerdo con el protocolo clínico 64041757LUC2002. No se prevé la liberación deliberada al medio ambiente.

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"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input checked="" type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input checked="" 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): animales, patógeno de origen alimentario; carnes crudas, verduras crudas, leche pasterizada o no pasterizada, alimentos lácteos, vegetación en descomposición y alimentos procesados	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

5.a) Técnicas de detección

La Listeria se puede detectar mediante siembra en placas de BHI ágar. La tipificación de secuencias por multilocus (MLST, multilocus sequence typing) es un método de referencia en la epidemiología general y la biología de las poblaciones bacterianas, incluida la L. monocytogenes.
--

5.b) Técnicas de identificación

La *L. monocytogenes* es genéticamente heterogénea. Para ayudar a la investigación epidemiológica y definir clones (grupos de cepas genéticamente similares que descienden de un antepasado común), se han utilizado una serie de métodos de tipificación, como la electroforesis en gel de campo pulsado, tipificación de polimorfismo de un solo nucleótido y secuenciación de múltiples genes de expresión constitutiva (house keeping) y de genes de virulencia. El fenotipo resistente a la estreptomina de CERS 382.20 se demostró mediante crecimiento en medios selectivos. El fenotipo de resistencia a la estreptomina se utiliza para facilitar la identificación de la cepa clínica y distinguirla de otras especies de *Listeria* y no *Listeria*.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <i>Listeria monocytogenes</i> (Lm) se clasifica bajo el grupo de riesgo tipo 2	

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.		

8. Información sobre reproducción

- a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

La Lm de tipo silvestre es un patógeno intracelular facultativo que induce su propia captación en células no fagocíticas y se propaga de una célula a otra mediante un proceso de

motilidad con participación de la actina. La Lm intracelular crece con tiempos de duplicación iniciales de ~40 minutos, lo que se aproxima a su ritmo de crecimiento en medios ricos. En la mayoría de las células, el crecimiento intracelular continúa sin que cause daño a las células hospedadoras, y las mutantes que matan o dañan prematuramente a las células hospedadoras son avirulentas; sin embargo, puesto que las células infectadas por bacterias naturales mueren finalmente en algún momento de las 8 horas siguientes a la infección, las bacterias se propagan rápidamente a las células vecinas y, por lo tanto, propagan la infección.

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

En el contexto de la realización del ensayo clínico propuesto, sería de esperar que la Lm de tipo silvestre se comportara como se ha descrito anteriormente, con un brevísimo

tiempo de duplicación de ~40 minutos. Sin embargo, la plataforma de inmunoterapia con Lm viva, atenuada, con doble delección (LADD,) tiene delecciones en 2 genes, actA e inlB. Estos genes codifican las proteínas determinantes de la virulencia ActA e Internalina B que facilitan la propagación de una célula a otra y la invasión de células no fagocíticas, particularmente los hepatocitos. Las delecciones limitan la virulencia en el hígado, un órgano diana principal de la infección por el organismo natural.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

La Lm de tipo silvestre es un patógeno intracelular cuya virulencia se asocia a la capacidad de la bacteria de penetrar en las células hospedadoras mediante polimerización de la actina de la célula hospedadora en un extremo de la bacteria, lo que las propulsa por el citoplasma. El ciclo vital implica evasión temprana de la vacuola fagocítica, multiplicación intracitoplásmica rápida, motilidad por la actina inducida por la bacteria y propagación directa a las células vecinas, donde el ciclo comienza de nuevo. La alteración de cualquiera de estos procesos reduce la capacidad de la bacteria para reproducirse y establecer la infección. Se necesita también la disponibilidad de una célula hospedadora permisiva, así como una temperatura y un medio fisiológico adecuados.

9. Capacidad de supervivencia

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

(i) endosporas

(ii) quistes

(iii) esclerocios

(iv) esporas

asexuales(hongos)

(v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
(vi) huevos	<input type="checkbox"/>
(vii) pupas	<input type="checkbox"/>
(viii) larvas	<input type="checkbox"/>
(ix) otras (especificquense)	Bacteria grampositiva anaerobia facultativa, no formadora de esporas

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La Lm silvestre es una bacteria grampositiva anaerobia facultativa, no formadora de esporas, que se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, es resistente a condiciones ambientales adversas y es capaz de invadir, sobrevivir y crecer dentro de las células hospedadoras del tubo digestivo o en el interior de los macrófagos. La Lm crece a temperaturas que van de 0 a 45°C y a pH 4,1-9,6 y puede sobrevivir en o sobre los alimentos durante largos períodos de tiempo. Este patógeno encuentra condiciones favorables para su crecimiento en suelos, desagües y aparatos de los locales de la industria alimentaria, en particular en la atmósfera fría y húmeda de las salas refrigeradas, en las que solo pueden sobrevivir bacterias no psicotróficas.

10.a) Vías de diseminación

Transmisión vertical de la madre al feto, ingestión de productos alimenticios infectados. También pueden contribuir los viajes de los seres humanos, el comercio de animales o alimentos, la migración de animales salvajes o el viento y el polvo.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Cambios en las pautas de viaje, comercio, migración animal y condiciones climáticas. Diferentes enfoques globales de la higiene alimentaria y del tratamiento médico de las infecciones bacterianas y la siguiente generación de tratamientos farmacológicos.

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

Ninguno

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

1. Atenuación de la virulencia por delección de las secuencias que codifican dos determinantes de la virulencia natural (actA e internalina B) para que el OMG sea seguro para su uso clínico en seres humanos.
2. Inserción de una casete de expresión para producir un antígeno del cáncer humano mediante la integración estable del casete de expresión de la mesotelina humana (hMeso) en la posición cromosómica tRNA ^{Arg} . Esto permite la secreción intracelular de mesotelina y el posterior proceso de presentación del antígeno al sistema inmunitario del paciente.

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.	

Las dos modificaciones se lograron con vectores plásmidos de recombinación homóloga.

Ningún elemento del vector utilizado para atenuar la Lm natural mediante la delección de los determinantes de virulencia permanece en el genoma del OMG. La secuencia de codificación del gen de la mesotelina humana está establemente asentada en una casete de expresión en el genoma del OMG; en el OMG no permanece ningún otro elemento del vector de transferencia.

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector:	
<p>Se crearon las deleciones de los genes actA y inlB en <i>Listeria monocytogenes</i> (Lm) mediante el empleo secuencial de dos plásmidos, pKSV-dlactA y pKSVdlinlB. Los plásmidos, que se construyeron de manera similar, contenían el gen de cloranfenicol para la selección de antibióticos, un origen de replicación sensible a la temperatura y aproximadamente 1 Kilobase de secuencia de Lm a ambos lados del gen que se deseaba a eliminar, pero sin el gen de tipo silvestre (actA o inlB). Cada deleción se creó mediante una recombinación homóloga inicial en el genoma de la cepa hospedadora, seguida de una segunda recombinación durante el subcultivo no selectivo de las células, lo que logró la deleción completa de las secuencias del vector y del gen de virulencia de tipo silvestre. Se cribaron los clones y el clon final se secuenció para confirmar la deleción de los genes actA y inlB.</p> <p>La casete de expresión se elaboró en un plásmido de integración, pPL1252, con un origen de replicación, un gen para selección de antibióticos y secuencias loxP para facilitar la eliminación de las secuencias innecesarias del plásmido. Con el mismo método para la deleción de act A y inlB, se insertó el plásmido pPL1252 en el locus tRNA^{Arg} del cromosoma. Una vez integrado, se eliminaron las secuencias del plásmido de integración, incluidos los genes de resistencia a antibióticos, mediante transferencia a la cepa de un plásmido sensible a la temperatura codificador de la Cre-recombinasa. Se cribaron los clones y el clon final se secuenció para confirmar la inserción de la casete de expresión en el locus tRNA^{Arg} y la deleción de las secuencias innecesarias del plásmido.</p>	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
<p>Tras la integración del plásmido en el genoma, el plásmido ya no está presente (deleción de las secuencias del plásmido), sino que solo permanece la casete de expresión. En consecuencia, el vector no puede replicarse.</p>	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

No se hizo ninguna modificación de ingeniería genética para que la cepa fuera resistente a la estreptomycin. Sin embargo, la cepa fue seleccionada por su resistencia a la estreptomycin mediante crecimiento en medios selectivos.

e) Fragmentos constituyentes del vector

Se explica en sección 1b más arriba.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección

vi) otros, (especifíquense) Conjugación para transferir la casete de expresión en pPL1252 de la cepa E.coli SM10 a la cepa de Listeria.

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:	
<p>JNJ-64041757 se modificó insertando una casete de expresión de la mesotelina humana - EGFRvIII en el locus tRNA^{Arg} de $\Delta actA/\Delta InlB$ de la cepa de Lm CERS382.20.</p> <p>Aunque se utilizaron vectores plasmídicos en la construcción del agente en investigación JNJ-64041757, en la cepa JNJ-64041757 no persisten secuencias residuales bacterianas de vector plasmídico (incluidas las de la resistencia antibiótica), en su determinación por PCR.</p>	
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:	
<p>Promotor de actA de la Lm (un dominio amino (N)- terminal de la proteína actA que incluye la secuencia de la señal (ActAN100*)), EGFR humano (EGFRvIII), proteína de la mesotelina humana (hMeso).</p>	
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG	
<p>Se añadió EGFRvIII al casete de expresión de la mesotelina humana para aumentar la expresión (es decir, se utiliza como activador). La mesotelina humana se insertó como antígeno tumoral para dirigir la respuesta inmunitaria contra los tumores que expresan mesotelina.</p>	
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:	
- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input checked="" type="checkbox"/>
- Otros especifíquense):	
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
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)	
secuencia de la proteína mesotelina humana expresada a partir de una secuencia de ADN sintético que fue optimizada mediante el empleo de codones para la expresión en Lm.	

2. Nombre completo

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

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

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

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

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

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

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? SÍ <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese
La delección de los dos genes actA e internalina B (inlB) de la Lm da lugar a una cepa atenuada que no puede propagarse eficazmente de una célula a otra. La alteración de los procesos de motilidad normal reduce 1.000 veces en ratones la capacidad de las bacterias de infectar y/o sobrevivir.
Si accidentalmente se liberara JNJ-64041757 en el ambiente, podría persistir en el hábitat natural de la Lm; sin embargo, seguiría atenuado y no supondría un riesgo para los seres humanos o los animales expuestos a él.
Hay que destacar que, en la clínica, a los sujetos se les perfunde de forma segura por vía intravenosa 1×10^9 bacterias en una hora, una dosis que no es probable que se produzca mediante una exposición ambiental.

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

La Lm silvestre es un patógeno bacteriano. Se trata de un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo, que no forma esporas y que se encuentra habitualmente en ambientes húmedos, como el suelo, la vegetación en descomposición, las aguas residuales, las heces humanas o de animales y el agua. La Lm patógena causa listeriosis, que afecta a seres humanos y animales, generalmente transmitida a través de los alimentos. Es posible la transmisión directa, pero rara. La Listeriosis afecta de forma significativamente mayor a las mujeres embarazadas, a los recién nacidos, a las personas con sistemas inmunitarios debilitados y a los adultos de edad avanzada, mientras que no suele describirse la infección humana sintomática en personas normales, inmunocompetentes, a pesar de su amplia presencia en el medio ambiente.

El OMG es una plataforma de inmunoterapia con Lm LADD con deleciones de 2 genes, actA e inlB. Estos genes codifican las proteínas determinantes de la virulencia actA e Internalina B, dos proteínas que facilitan la propagación de una célula a otra y la invasión de células no fagocíticas, particularmente los hepatocitos. Las deleciones limitan el crecimiento en el hígado, un órgano diana principal de la infección por el microorganismo natural, al bloquear la infección directa del hepatocito a través de la interacción de InlB-receptor del factor de crecimiento de hepatocitos y la propagación de una célula a otra mediada por ActA hacia los hepatocitos a partir de las células de Kupffer residentes en el hígado infectadas. La deleción de actA e inlB en la Lm atenuada conserva la potencia estimuladora inmunitaria del patógeno natural pero con una atenuación de la virulencia en ratones de 1.000 veces con respecto a la Lm silvestre. En estudios de toxicología preclínicos en monos cynomolgus, la toxicidad hepática fue mínima y no limitante de la dosis. No se prevén efectos adversos en personas que entren accidentalmente en contacto con él.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

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

Se utilizan métodos de cultivo cuantitativos (unidades formadoras de colonias) confirmados por análisis de PCR para detectar JNJ-64041757 en muestras de orina, saliva y fecales.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se utilizan pruebas de resistencia a la estreptomocina como prueba de identidad para confirmar la cepa de procedencia del OMG. Para confirmar la identidad del OMG se utilizan el análisis por PCR con cebadores específicos para la identificación de las deleciones genéticas de ActA e inlB y la presencia del casete de expresión de mesotelina en el locus tRNA^{Arg}.

F. Información sobre la liberación

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

JNJ-64041757 es un producto en fase de investigación que se administra a pacientes con adenocarcinoma avanzado de pulmón como parte de un estudio clínico controlado (64041757LUC2002). En este estudio, una dosis de JNJ-64041757 contiene 1×10^9 UFC diluidas en solución salina, para su administración por vía intravenosa (i.v.). La administración se realizará en un medio hospitalario mediante la administración directa al paciente por un profesional sanitario. Se destruirá de forma controlada todo PEI restante. Teniendo en cuenta la manera contenida en la que se administrará el PEI, se prevé un posible beneficio ambiental importante comparado con la liberación deliberada del PEI.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
<p>Los sitios para la posible liberación en España son centros clínicos, en los que se prevé que hasta 10 pacientes participen en la parte de fase 1b del estudio clínico 64041757LUC2002. Como precaución añadida, se administrará un ciclo antibiótico de 7 días después de la última perfusión del OMG. Las evaluaciones por protocolo de la saliva, las heces y la orina de los sujetos, en los estudios con cualquier cepa de LADD (JNJ-64041757, JNJ-64041809 y CRS-207,) no hallaron ninguna evidencia de su excreción. Además, el seguimiento mediante hemocultivos indica un rápido aclaramiento de JNJ-757 del torrente circulatorio, presentando la mayoría de los sujetos hemocultivos negativos 2 horas después de la perfusión. Como se resume en la sección J 4, existe un riesgo potencial de persistencia de la bacteria. Para reducir este riesgo de persistencia, se realizan hemocultivos durante y después del tratamiento, se administra profilaxis antibiótica y se prohíben los tratamientos inmunosupresores.</p>	

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>El ensayo clínico se llevará a cabo en los siguientes centros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospital Universitari Quirón Dexeus de Barcelona - Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca - Complejo Hospitalario Regional de Málaga - Complejo Hospitalario de Jaén - Hospital General Universitario de Elche <p>El OMG se administrará en condiciones controladas en los centros clínicos; sin embargo, como se trata de un estudio de ámbito ambulatorio, los receptores regresarán a sus casas.</p>
<p>b) Área del lugar (m²): No procede. El fármaco se administrará a los pacientes mediante perfusión intravenosa, en un ambiente hospitalario. No se prevé que el OMG se libere al medio ambiente.</p> <p>(i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>(ii) área de liberación más amplia (m²):</p>

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No se prevé afectación de ninguna zona fuera de la habitación de hospital. Las medidas de contención durante la administración de JNJ-64041757 a los pacientes excluyen la liberación del OMG en el medio ambiente. Se utilizará equipo de protección personal para evitar la exposición a los OMG para el personal médico que participa en la administración del producto.

No se puede excluir la proximidad de biotopos importantes, áreas protegidas o fuentes de agua potable como posibles sitios potenciales de liberación, sin embargo, la vía teórica más probable para la exposición sería a través de la eliminación de la orina o las heces del paciente.

Como se resume en la sección F2, se administra un ciclo de 7 días de profilaxis antibiótica después de la última perfusión del OMG con el fin de eliminar el JNJ-64041757 residual de los pacientes. En los estudios clínicos no se ha observado excreción de bacterias en los estudios clínicos realizados con cualquier cepa LADD, entre ellas JNJ-64041757. Como se resume en la sección J 4, existe un riesgo potencial de persistencia de las bacterias, habiéndose puesto en marcha medidas para mitigarlo.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

La probabilidad de tal exposición es insignificante. No se espera que los sujetos que reciban el OMG contagien la infección a otros; sin embargo, se aconsejará a los sujetos que reciban el tratamiento que eviten el riesgo potencial practicando una buena higiene (p. ej., lavado de manos), como con cualquier agente potencialmente infeccioso, y que cumplan los requisitos del protocolo en cuanto al método anticonceptivo de barrera durante las relaciones sexuales, teniendo cuidado con los individuos inmunocomprometidos o los recién nacidos, para reducir al mínimo el posible intercambio de fluidos directo en el período de los 7 días siguientes a la administración.

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Cada vial contiene 1×10^9 UFC/ml. En la fase 1B se administrará JNJ-64041757 por lo menos a 6 sujetos, en dosis de 1×10^9 UFC i.v. aproximadamente en 60 minutos. En la fase 2, un máximo de 140 sujetos serán estratificados en subgrupos según el nivel de PD-L1 y después se les asignará aleatoriamente (1:1) a recibir JNJ 64041757 más nivolumab (grupo A) o monoterapia con nivolumab (grupo B). El JNJ 64041757 se administrará en dosis i.v. de 1×10^9 UFC en 60 minutos aproximadamente. En España se prevé tratar hasta 10 sujetos con JNJ-64041757 durante la fase 1b de este estudio.

b) Duración de la operación:

Se prevé que cada administración de JNJ-64041757 tome unos 60 minutos. Se prevé que cada paciente sea tratado con JNJ-64041757 durante un máximo de 2 años.

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

Janssen proporciona una hoja de datos de seguridad (SDS) con instrucciones sobre el manejo de seguridad para JNJ-64041757, medidas en caso de derrames accidentales, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y eliminación. Estas medidas están disponibles para evitar cualquier liberación de JNJ-64041757 al medioambiente.

JNJ-64041757 se transporta al centro que lo recibe en frascos criogénicos sellados. Cada vial se etiqueta individualmente identificando la información del producto (contenido y cantidad de material), condiciones de conservación e información sobre el fabricante. Además, la etiqueta incluye el texto siguiente: 'Este producto contiene organismos modificados genéticamente' para utilizar en centros fuera de los EE. UU. Los viales se conservan en hielo seco o en condiciones de conservación similares dentro de un contenedor para envío con aislamiento protector. Los contenedores para envío llevan medidas de aislamiento protector para prevenir la rotura y descongelación del vial.

El riesgo principal del envío de estos viales es la rotura del vial. Si se recibiera un vial resquebrajado es posible que el producto haya escapado del vial y haya contaminado los componentes del envío. JNJ-64041757 es una *L. monocytogenes* atenuada que se encuentra habitualmente como bacteria del suelo. El producto se elimina fácilmente de las superficies con agentes antimicrobianos de limpieza convencionales. La rotura del vial es fácilmente detectable, ya que la quiebra del vial sería visible. El riesgo ambiental causado por la rotura del vial es bajo.

Como resumen de los procedimientos de manejo de JNJ-64041757:

- o No se precisan barreras primarias
- o Deben observarse precauciones estándar (p. ej., batas y guantes de laboratorio; protección ocular, facial, según proceda)
- o Se necesita mesa y fregadero de laboratorio

El OMG es administrado mediante una perfusión IV. Los centros de investigación desinfectarán los equipos y superficies de acuerdo con la práctica médica habitual. Los viales y de un solo uso y las jeringas utilizadas para extraer y añadir el OMG a la bolsa de solución salina se desecharán en un contenedor de objetos punzantes. La bolsa de solución salina se desechará de acuerdo con las políticas de bioseguridad de los centros.

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

Dado que el OMG está preparado para su inyección y administración a los pacientes en el entorno hospitalario, y que las salas hospitalarias tienen que cumplir unas condiciones de higiene para el tratamiento de los pacientes, no se prevé que el OMG sea liberado al ambiente; sin embargo, si se produjera su liberación, las condiciones ambientales serían las del sistema de aguas residuales.

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

Tal como se describe en la sección A 3(b), JNJ -64041757 se deriva de la cepa ANZ-100 de la plataforma de Lm LADD. Estas cepas de Lm LADD se han administrado a más de 485 sujetos humanos con cánceres avanzados (entre ellos 9 tratados con JNJ-64041757). Tal como se resume en A7, hasta la fecha, en los estudios clínicos no se ha observado excreción de ninguna de las cepas de Lm LADD probadas, entre ellas JNJ-64041757, JNJ-64041809 y CRS-207. Como se resume en la sección J4, existe un riesgo potencial de persistencia de la bacteria, habiéndose puesto en marcha medidas para mitigarlo. No ha habido impacto ambiental o en la salud humana como consecuencia de la liberación de inmunoterapias con LADD.

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): Primates
ii) Familia (plantas): ...
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecies: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/Línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

A los pacientes humanos se les administrará una perfusión i.v. del OMG. Una vez en el torrente circulatorio, la Lm induce una respuesta inmunitaria celular consistente principalmente en linfocitos T citotóxicos (LTC). El OMG se ha modificado para que exprese los antígenos de mesotelina, que están presentes en la superficie de numerosas células tumorales: así, los LTC inducidos por la administración del OMG están específicamente diseñados para reconocer y destruir selectivamente las células tumorales con sobreexpresión del antígeno de mesotelina y, como tal, paliar la enfermedad.

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

Los LTC inducidos por el OMG son estimulados por la Lm para que reconozcan como extrañas las células infectadas por la Lm del hospedador infectado y las destruyan, eliminando, por tanto, la bacteria del organismo.

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:		
<p>En comparación con Lm de tipo silvestre, la capacidad patógena del OMG es menor. La delección de los genes actA e inlB que facilitan la propagación de una célula a otra atenúa 1000 veces la capacidad patógena de LADD en ratones, sin que disminuya la capacidad inmunógena. Puesto que el OMG es menos virulento que la Lm silvestre, se espera que la cepa LADD sea superada por la Lm silvestre en su medio natural.</p>		

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

Aunque el OMG se administra por vía intravenosa en un estudio clínico controlado, existe una posibilidad teórica de que el OMG pudiera excretarse, a partir de los fluidos corporales y las heces de los pacientes, al ecosistema de aguas superficiales. Sin embargo, tras su administración i.v., el OMG se elimina rápidamente de la sangre. Para garantizar su eliminación total se administrará un ciclo antibiótico de 7 días después de la última perfusión del OMG. Como se resume en la sección J 4, existe un riesgo potencial de persistencia de la bacteria. Para reducir el riesgo de persistencia, se practicarán hemocultivos durante y después del tratamiento, se administrará profilaxis antibiótica y se prohíben los tratamientos inmunosupresores.

Además, como se resume en la sección H 6, se realizarán hemocultivos de seguimiento durante la fase del tratamiento, en la visita de fin del tratamiento y durante un máximo de 12 meses después de la última dosis de JNJ-64041757. Como se resume en la sección A7, no ha habido informes de excreción de las bacterias al ambiente a partir del tratamiento con LADD en los estudios clínicos. Conforme a la sección E1(a), si se liberara JNJ-64041757 accidentalmente en el ambiente, podría persistir en el hábitat natural de la Lm; sin embargo, seguiría atenuado y no supondría un riesgo para los seres humanos o los animales expuestos a él. Por último, conforme a la sección G4, el OMG está menos "capacitado" que el

hospedador natural.

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 es relevante

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 OMG se administrará a los sujetos en un medio clínico. El OMG no contiene plásmidos o transposones que permitan la transferencia de material genético a otras especies de listeria u otras especies bacterianas permisivas albergadas en los sujetos del ensayo clínico. La transferencia espontánea a otros organismos o la recombinación con los genomas de otros organismos es sumamente improbable en el entorno de liberación propuesto.
b) De otros organismos al OMG: JNJ-64041757 se administra a los pacientes por vía i.v. en un medio clínico. La transferencia espontánea a otros organismos o la recombinación con los genomas de otros organismos es sumamente improbable en el entorno de liberación propuesto.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: La delección de los genes actA e inlB da lugar a una cepa atenuada que no puede

propagarse de una célula a otra y que tiene una capacidad reducida para infectar directa o indirectamente los hepatocitos y otras células somáticas no fagocíticas. El casete de expresión utiliza elementos transcripcionales y translacionales procarióticos para la expresión de la mesotelina y, por lo tanto, no se transferirá directamente in vivo ningún ADN recombinante que sea funcional en una célula hospedadora eucariótica.

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 procede

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

No se sabe que la Lm contribuya a ningún ciclo bioquímico importante (carbono, sulfuro, nitrógeno). No se espera que los rasgos introducidos en el organismo afecten a este aspecto. No se espera ninguna interacción con procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

El casete de expresión de la mesotelina humana (hMeso38) - EGFRvIII se puede identificar en el OMG mediante PCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se esperan efectos en el ecosistema.

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

La transferencia del casete de expresión de la mesotelina humana (hMeso38) - EGFRvIII donado se puede identificar en el OMG mediante PCR.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede

5. Duración del seguimiento

3 años

6. Frecuencia del seguimiento

El seguimiento está previsto en el momento basal, a las 18-24 horas (día 1), el día 4, el día 7 y 28 días después de la última perfusión de GMO. En los sujetos que reciban JNJ-64041757, se practicarán hemocultivos de seguimiento como sigue: en las primeras 4 visitas de la fase de tratamiento; el día 1 de cualquier ciclo posterior en el que corresponda una evaluación de la enfermedad, o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico; en la visita de fin del tratamiento (antes de la profilaxis antibiótica); y 3, 6, 9 y 12 meses después de la última dosis de JNJ-64041757.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El OMG se administra mediante perfusión i.v. Los centros de investigación desinfectarán a fondo el equipo y las superficies conforme a las prácticas médicas convencionales, con etanol o con agua con detergente. Los viales y jeringas de un solo que se utilicen para extraer el OMG y añadirlo a la bolsa de solución salina se desecharán en un recipiente para agujas. La bolsa de solución salina se desechará en contenedores de residuos para contaminantes biológicos peligrosos. En la SDS se describen instrucciones adicionales relativas al manejo del producto en investigación incluyendo la descontaminación de las superficies. La SDS se proporciona a cada centro clínico y proporciona información sobre cómo manejar los derrames o exposición accidental al JNJ-64041757.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Tras su administración, el OMG se elimina rápidamente de la sangre y no ha habido indicios de excreción en el ambiente tras la administración de LADD a >400 pacientes.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

De riesgo biológico, un vial del producto/equipo de perfusión i.v. por paciente y dosis. Materiales desechables que hayan estado expuestos al material bacteriano (p. ej., envases vacíos, guantes desechables, toallitas húmedas, etc.)

3(b) Tratamiento de residuos

Los residuos deberán desecharse en contenedores de residuos para contaminantes biológicos peligrosos. Los residuos se deben descontaminar antes de su eliminación (esterilización al vapor, desinfección química, y/o incineración). Orina, heces y vestigios fecales, paños higiénicos, a desechar en el sistema de aguas residuales. La contención biológica no requiere tratamiento adicional. Además, el sistema de tratamiento de aguas residuales está ideado para eliminar bacterias.

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

El OMG es un producto en fase de investigación concebido para su uso en un ensayo clínico controlado que se va a realizar en centros médicos cualificados y en condiciones y procedimientos de manejo controlados. JNJ-64041757 se transporta al centro receptor en viales criogénicos sellados. Cada vial se etiqueta individualmente, identificando el contenido y la cantidad de material. Los viales se conservan en hielo seco o en condiciones de envío equivalentes dentro de un envase de envío con

aislamiento protector. Los recipientes para el envío llevan medidas de aislamiento protector para prevenir la rotura y el deshielo del vial. El riesgo principal del envío de estos viales es la rotura del vial. Si se recibiera un vial resquebrajado es posible que el producto haya escapado del vial y haya contaminado los componentes del envío. El producto se elimina fácilmente de las superficies usando agentes de limpieza antimicrobianos convencionales.

La probabilidad de rotura del vial es baja por varias razones. El producto se envía en envases para envío con aislamiento protector, ideados para prevenir la rotura del vial. La rotura del vial es fácilmente detectable, ya que sería visible la quiebra del vial. El riesgo ambiental causado por rotura del vial es bajo. El manejo de tales accidentes se describe en el SDS, que se facilitará junto con el producto en investigación.

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

Se instruirá al personal del centro para que, en caso de viales aplastados o rotos, no levante polvo, vaho o partículas aéreas y que cubra lo derramado con absorbentes para minimizar el contacto con el aire, capturando todo el líquido restante con materiales absorbentes de vertidos y depositando estos en un recipiente hermético para desechos, para su eliminación de acuerdo con los reglamentos aplicables de eliminación de residuos. Los procedimientos de descontaminación se proporcionan en el SDS.

En caso de inhalación:

Si se inhala, trasládese a la persona al aire libre. Consulte a un médico.

En caso de contacto con la piel:

Retírense inmediatamente las ropas y el calzado contaminados. Lavar enseguida con agua abundante. Consulte a un médico. Lavar la ropa contaminada antes de volver a utilizarla.

En caso de contacto con los ojos:

Lave inmediatamente con agua abundante, también bajo los párpados, durante al menos 15 minutos.

Quítese las lentes de contacto.

Consulte a un médico.

Si se ingiere:

Si se traga, enjuagar la boca con agua (solo en caso de que la persona esté consciente).

Llame a un médico inmediatamente.

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

El contagio directo de la Lm de tipo silvestre de un hombre a otro es limitado; prácticamente, solo se transmite mediante la ingestión de alimentos contaminados. El OMG (JNJ-64041757) se ha modificado en el laboratorio para que sea menos virulento que la Lm de tipo silvestre, así que no es de esperar ningún efecto adverso en las personas que entren inadvertidamente en contacto con ella.

Los procedimientos para el manejo de JNJ-64041757, incluye el lavado de manos exhaustivo tras la manipulación, y el uso de guantes de protección, protección de ojos y cara. Las personas que preparan JNJ-64041757 para inyección deben tomar las precauciones apropiadas (p. ej., guantes, bata de laboratorio, protección para la cara, protección contra agujas u objetos punzantes) para evitar contaminación o contacto directo con el agente. El riesgo para el personal del ensayo a una exposición directa a JNJ-64041757 disminuye notablemente tras la preparación de la inyección. Después de cada perfusión, la zona de inyección debe manejarse según el método de desinfección habitual de cada centro como por ejemplo limpiar con alcohol isopropílico el punto de inyección y el uso de apósitos oclusivos.

Hasta la fecha, estas cepas LADD se han administrado a más de 485 sujetos humanos con cánceres avanzados sin que se hayan notificado signos de infección crónica. En caso de un efecto indeseable, se recomiendan las precauciones de aislamiento habituales, siendo JNJ-64041757 sensible a la mayoría de los antibióticos que se utilizan habitualmente para tratar las infecciones por listeria. Además, se recomienda a los sujetos que participen en el estudio y que estén en tratamiento con JNJ-64041757 que eviten el contacto con personas que tengan riesgo de listeriosis.

Se vigilará a los pacientes que reciban tratamiento con el producto en cuanto a la aparición de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (AAG) según el protocolo clínico. Cada AAG será registrado y evaluado por el personal del hospital y el promotor del estudio, notificándose a las Autoridades Sanitarias cuando proceda. Tras la última perfusión de JNJ-64041757, se administrará tratamiento profiláctico obligatorio durante 7 días con 500 mg de amoxicilina por vía oral 3 veces al día (o trimetoprim/sufametoxazol 160mg/800 mg por vía oral 2 veces al día en los sujetos con alergia a la penicilina) como precaución. La profilaxis debe iniciarse el día de la visita de fin del tratamiento, después de haberse obtenido las muestras para hemocultivo (a través de una vena periférica o un dispositivo de acceso venoso permanente, si procede). A los sujetos que tengan un dispositivo de acceso venoso se les administrará su primera dosis antibiótica en forma de dosis

intravenosa a través del dispositivo de acceso venoso (2 g de ampicilina o de 5 a 10 mg/kg de trimetoprim/sulfametoxazol [basado en el componente trimetoprim en los sujetos con alergia a la penicilina], seguida de 6 días de profilaxis antibiótica oral.

No se han publicado casos de listeriosis, bacteriemia por *Listeria* (LADD) o bacteriemia por *Listeria* (de tipo silvestre) en los sujetos que completaron el tratamiento con JNJ-64041757 o JNJ-64041809. Entre más de 485 sujetos tratados con la categoría más amplia de tratamiento con Lm LADD (entre ellos, 9 sujetos tratados con JNJ-757)), se han notificado tres casos (<0,1%) de persistencia de CRS-207 después del ciclo de profilaxis antibiótica oral de 7 días. Se sospecha que un puerto permanente fuera el origen de la persistencia que produjo estos cultivos positivos. En todos los casos, los sujetos se recuperaron después tras un tratamiento satisfactorio con antibióticos, y todos los cultivos de seguimiento fueron negativos para Lm. Sin embargo, como consecuencia de estos casos, para reducir el riesgo de persistencia, Janssen ha introducido cambios en la realización de los estudios que investigan JNJ 64041757, esto es, la práctica de hemocultivos durante y después del tratamiento, la administración de antibióticos profilácticos y la prohibición de tratamientos inmunosupresores. Todo resultado positivo para *Listeria* durante el estudio se tratará como acontecimiento adverso de especial interés y se comunicará urgentemente a Janssen.

Referencias

1. Brockstedt, D.G., et al., *Listeria*-based cancer vaccines that segregate immunogenicity from toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(38):13832-13837.
2. Le, D.T., et al., A Live-attenuated *Listeria* Vaccine (ANZ-100) and a Live-attenuated *Listeria* Vaccine Expressing Mesothelin (CRS-207) for Advanced Cancers: Phase 1 Studies of Safety and Immune Induction. *Clinical cancer research*, 2012. 18(3):858-868.