

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/17/12 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | 30 junio 2017 |
| d) Título del proyecto: | Ensayo de fase II, multicéntrico, de cohortes múltiples y de un solo brazo para evaluar la eficacia y seguridad de JCAR017 en sujetos adultos con linfoma no Hodgkin de células B agresivo. |
| e) Período propuesto para la liberación: | Desde el 01/12/2017 hasta el 31/12/2021 |

2. Notificador

| | |
|-------------------------------------|---|
| Nombre de la institución o empresa: | Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901 (EE. UU.) |
|-------------------------------------|---|

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 genéticamente modificados |
| | - insectos | <input type="checkbox"/> |
| | - peces | <input type="checkbox"/> |
| | - otro animal | <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase Humano |
| Otro, especifíquese (reino, phylum y clase) | | |

| |
|---|
| <p>b) Identidad del OMG (género y especie) JCAR017 es un constructo de linfocitos T CAR de segunda generación que comprende linfocitos T autólogos CD4+ y CD8+ que expresan un CAR específico de CD19 que consta de un dominio de unión con scFv (fragmento variable monocatenario) derivado del AcM murino FMC63 específico de CD19, fusionado con los dominios de señalización de las cadenas 4-1BB y CD3ζ.</p> |
| <p>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 los CAR dirigidos a CD19 se introducen en los linfocitos T mediante transducción a través de un lentivirus autoinactivable sin capacidad de replicación. Debido a la integración del vector vírico en el genoma del huésped, las secuencias del CAR seguirán presentes como una parte integral y estable del ADN huésped en células transducidas durante el tiempo que estas persistan tras la infusión.</p> |

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"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>En caso afirmativo, indique el código del país:</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr><td>1.</td><td>Alemania</td></tr> <tr><td>2.</td><td>Austria</td></tr> <tr><td>3.</td><td>Bélgica</td></tr> <tr><td>4.</td><td>España</td></tr> <tr><td>5.</td><td>Finlandia</td></tr> <tr><td>6.</td><td>Francia</td></tr> <tr><td>7.</td><td>Italia</td></tr> <tr><td>8.</td><td>Países Bajos</td></tr> <tr><td>9.</td><td>Reino Unido</td></tr> <tr><td>10.</td><td>Suiza</td></tr> </table> | | 1. | Alemania | 2. | Austria | 3. | Bélgica | 4. | España | 5. | Finlandia | 6. | Francia | 7. | Italia | 8. | Países Bajos | 9. | Reino Unido | 10. | Suiza |
| 1. | Alemania | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. | Austria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. | Bélgica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. | España | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. | Finlandia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. | Francia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. | Italia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8. | Países Bajos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9. | Reino Unido | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10. | Suiza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| | |
|---|-----------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| <p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: Francia - Número de la notificación: Desconocido | |

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 impacto potencial en el medio ambiente de la liberación de JCAR017 es muy bajo. La liberación de JCAR017 se limita a su administración al sujeto en el entorno hospitalario y no alcanzará al medio ambiente en general.

El organismo modificado genéticamente consiste en linfocitos T modificados genéticamente que se transducen *ex vivo* en una instalación que cumple las BPF, que posteriormente lo envía a los centros clínicos donde se infunden en el sujeto por vía intravenosa, lo que significa que el riesgo de cualquier impacto en el medio ambiente resulta 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, se trata de un vector lentiviral autoinactivable sin capacidad de replicación, que no necesita precauciones especiales para el desecho de residuos clínicos contaminados.

La excreción del vector usado para fabricar JCAR017 ("liberación") por el sujeto es muy poco probable (Schenk-Braat et al, *J Gene Med* 2007; 9: 910-921; Bear et al, *Molecular Therapy* 2012; vol.20 no.2: 246-249). Es poco probable que las secuencias del vector se movilizcen como se ha descrito anteriormente.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

- | | |
|-----------|--------------------------|
| Viroide | <input type="checkbox"/> |
| Virus ARN | <input type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input type="checkbox"/> |

| | |
|--------------------------|---|
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase) |
| Otros, (especifíquense): | |

2. Nombre

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

3. Distribución geográfica del organismo

| |
|--|
| a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: SÍ <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> |
| b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: i) Sí <input checked="" type="checkbox"/> las siguientes preguntas no se aplican a los humanos En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: |

| | |
|---|-----------------------------|
| Atlántico | <input type="checkbox"/> |
| Mediterráneo | <input type="checkbox"/> |
| Boreal | <input type="checkbox"/> |
| Alpino | <input type="checkbox"/> |
| Continental | <input type="checkbox"/> |
| Macaronésico | <input type="checkbox"/> |
| ii) No | <input type="checkbox"/> |
| iii) No se sabe | <input type="checkbox"/> |
| c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? | |
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 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 , (especifíquense): | |
| b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: | |
| Humano | |

5.a) Técnicas de detección

| |
|---|
| Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas |
|---|

5.b) Técnicas de identificación

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas

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

No

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

No

No se sabe

En caso afirmativo

- a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

El material fuente de la leucocitaféresis de sangre autóloga se controla por si hubiera agentes víricos fortuitos según las directrices de cada país. A los sujetos se les harán análisis de al menos VIH, VHB y VHC antes de la donación de sangre y se excluirán del estudio clínico si dan positivo.

8. Información sobre reproducción

No se aplica a los linfocitos T humanos transducidos 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) <input type="checkbox"/> |
| b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Los linfocitos T humanos requieren disoluciones complejas y controles físicos y ambientales para sobrevivir fuera del organismo humano. Sin estos controles y en un entorno no regulado, los linfocitos T humanos no sobrevivirán. |

10.a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo se pueden transmitir entre individuos a través de una infusión o inyección. Debido a la incapacidad de los linfocitos T humanos para sobrevivir en un entorno no regulado, no se espera que ocurra ninguna diseminación.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Si los linfocitos T humanos se infundieran o inyectaran en un individuo distinto al donante, se espera que el sistema inmunitario del receptor los 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)

Ninguno

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El producto JCAR017 comprende linfocitos T autólogos CD4+ y CD8+ transducidos a través de un vector lentiviral para expresar un CAR específico anti-CD19 que consta de un dominio de unión con scFv derivado del AcM murino específico anti-CD19, el FMC63, fusionado con los dominios de señalización de las cadenas 4-1BB y CD3ζ. Los linfocitos T CAR JCAR017 se dirigen a las neoplasias malignas de células B CD19+ objeto de la investigación y se redirigen de forma efectiva hacia el reconocimiento y lisis de las células objeto de la investigación que expresan CD19, incluidas las células malignas.

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): | <input type="checkbox"/> |
| b) Identidad del vector: El vector ZRX-014-LV es un vector lentiviral autoinactivable sin capacidad de replicación | |
| c) Gama de organismos huéspedes del vector: El vector ZRX-014-LV es anfotrófico y tiene una amplia gama de huéspedes que pueden infectar a más de una especie o línea de cultivo celular. | |
| 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"/> |

| |
|--|
| <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>La detección del vector ZRX-014-LV integrado se analiza mediante el método de RCPc. Se utiliza una curva estándar del ADN para cuantificar la cantidad de ZRX-014-LV amplificado y se calcula el número de integraciones del vector ZRX-014-LV por genoma. La albúmina se usa como un gen constitutivo para determinar el número de genomas presentes en la muestra.</p> <p>El valor comunicado es el número de integraciones del vector ZRX-014-LV por genoma como parte de las especificaciones de la liberación (conocido como NCV: número de copias del vector).</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p> |
| <p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p> <p>El fragmento del CAR específico para CD19 codifica el péptido líder en el extremo N-terminal de la secuencia de señalización de la cadena α del receptor GM-CSF humano para dirigir la expresión en la superficie, el scFv específico anti-CD19 derivado del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63, región bisagra de IgG4 humana y región transmembrana CD28 humana, elemento coestimulador de linfocitos T 4-1BB humanos, cola citoplasmática de la cadena CD3ζ humana para la activación de linfocitos T, péptido de enlace a T2A, y EGFRt, un polipéptido transmembrana de tipo I del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano no funcional truncado.</p> |
| <p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense) Transducción <input type="checkbox"/></p> |

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

| |
|---|
| <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroencapsulación <input type="checkbox"/></p> <p>iv) macroinyección <input type="checkbox"/></p> |
|---|

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El inserto CAR específico para CD19 codifica el péptido líder del extremo N-terminal de la secuencia de señalización de la cadena α del receptor GM-CSF humano para dirigir la expresión en la superficie, el scFv específico anti-CD19 derivado del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63, región bisagra de IgG4 humana y región transmembrana CD28 humana, elemento coestimulador de linfocitos T 4-1BB humanos, cola citoplasmática de la cadena CD3 ζ humana para la activación de linfocitos T, péptido de enlace a T2A, y EGFRt, un polipéptido transmembrana de tipo I del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano no funcional truncado.

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

| Nombre | Origen | Función |
|--|--------|---|
| Péptido líder del extremo N-terminal de la secuencia de señalización de la cadena α del receptor GM-CSF | Humano | Dirige la expresión en la superficie |
| scFv específico anti-CD19 (FMC63) | Murino | Receptor del antígeno específico CD19 |
| Región bisagra de IgG4 y región transmembrana de CD28 | Humano | Dominio transmembrana |
| Elemento coestimulador de 4-1BB | Humano | Coestimulación de linfocitos T |
| Cola citoplasmática de CD3 ζ | Humano | Activación de linfocitos T |
| T2A | Virus | Polipéptido de enlace autofraccionante |
| Polipéptido transmembrana EGFRt | Humano | Polipéptido EGFR humano truncado para la identificación de células transducidas |

| | |
|--|--|
| c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG Véase la respuesta a 6 (b). | |
| 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 checked="" type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |

| |
|---|
| - otro animal <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): Otros (especifíquense) |
|---|

2. Nombre completo

| |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales): |
| ii) Familia (plantas): |
| iii) Género: Lentivirus |
| iv) Especie: VIH Murino y humano |
| v) Subespecie: |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivar/línea de reproducción: |
| viii) Patovar: |
| ix) Nombre vulgar: |

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

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

| |
|---|
| <p>Especifíquese:</p> |
| <p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> |

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Las secuencias que codifican los CAR dirigidos a CD19 se introducen en los linfocitos T mediante transducción a través de un lentivirus autoinactivable sin capacidad de replicación. Debido a la integración del vector vírico en el genoma del huésped, las secuencias del CAR seguirán presentes como una parte integral y estable del ADN huésped en células transducidas durante el tiempo que estas persistan tras la infusión.

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"/> |

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

El vector lentiviral ZRX-014 es un vector lentiviral autoinactivable sin capacidad de replicación. Por esto no es capaz de producir más partículas virales descendientes de sí mismo que darían lugar a la propagación de un virus con capacidad de replicación o recombinación con otros retrovirus. El vector viral ZRX-014 usa un sistema de tercera generación de genoma dividido mediante el que los plásmidos que codifican los segmentos y los genes necesarios para formar el vector vírico se segregan en plásmidos separados: la glicoproteína de envoltura (no derivada de un lentivirus) está en un plásmido, los genes *gag* y *pol* en otro plásmido (derivado del VIH-1), el gen *rev* en otro plásmido (derivado de VIH-1) y por último el genoma de transferencia que codifica el transgén en otro plásmido separado (derivado de VIH-1, pero autoinactivable debido a una eliminación en el LTR 3'). Estas secuencias se proporcionan *in trans* a través de la transfección de plásmidos en la línea celular HEK-293T que solo permite la expresión transitoria de estos constructos durante la etapa de producción del vector vírico. El riesgo de RCL se reduce aún más por la conservación de la dependencia de Rev del vector vírico: Rev es necesario para exportar el transgén del genoma del ARN desde el núcleo hasta el citoplasma para la expresión y el empaquetamiento de proteínas. Puesto que Rev solo se proporciona *in trans* y puesto que la proteína Rev no se empaqueta en el virus, las posibilidades de que un genoma de ARN lentiviral pueda continuar su exportación nuclear en las células transducidas es altamente improbable. Finalmente, la naturaleza autoinactivable del vector significa que la expresión a partir de la LTR se reduce de forma significativa debido a la eliminación en la LTR 3' y a la ausencia del gen *tat* del VIH-1 (normalmente necesario para la transcripción inducida por LTR).

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, los sujetos son monitorizados para observar la persistencia de JCAR017 mediante la RCPC.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:
Las técnicas utilizadas para identificar JCAR017 incluyen la RCPC y la citometría de flujo.

F. Información sobre la liberación

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

El organismo modificado genéticamente no se libera en el medio ambiente, el organismo modificado genéticamente se infunde en un sujeto incluido en un ensayo clínico con el objetivo de reconocer y lisar las células malignas.

El objetivo de la liberación es realizar un ensayo clínico multicéntrico para

determinar la eficacia y seguridad de JCAR017 en sujetos adultos con linfoma no Hodgkin de células B.

Los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) son un nuevo enfoque terapéutico para los sujetos con linfoma no Hodgkin. Los datos clínicos preliminares han mostrado que este tratamiento es tolerable y han demostrado tasas altas de respuesta completa y general.

No se espera que el tratamiento con JCAR017 tenga ningún efecto significativo en el medio ambiente.

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

| |
|--|
| a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): La administración de JCAR017 tendrá lugar en hospitales ubicados en la ciudad de Barcelona (Hospital Universitari Vall d'Hebrón y Hospital Clínic de Barcelona). |
| b) Área del lugar (m ²): (i) lugar real de la liberación (m ²): (ii) área de liberación más amplia (m ²): La administración de JCAR017 tendrá lugar en una habitación de hospital. |
| c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: Ninguno |
| d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: Ninguno |

4. Método y amplitud de la liberación

| |
|--|
| a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: JCAR017 se administrará en forma de una dosis fija de 1×10^8 CAR+ linfocitos T. |
|--|

b) Duración de la operación:
Se espera que la administración de JCAR017 lleve aproximadamente 30 minutos.

(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:
Celgene proporcionará un Manual de administración del producto JCAR017 a todos los centros participantes; toda manipulación del producto debe llevarse a cabo según el Manual de administración del producto. Todo residuo del producto y los materiales potencialmente contaminados tras la administración deben eliminarse como se indica en el Manual de administración del producto según las medidas de seguridad de eliminación de residuos de riesgo biológico del centro vigentes para los patógenos de transmisión hemática o material potencialmente infeccioso del sujeto. Esta destrucción se documentará claramente y estará siempre disponible en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención garantizarán la manipulación segura y la prevención de toda liberación al medio ambiente.

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

JCAR017 se administrará en el entorno de una habitación de 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

La investigación clínica con JCAR017 está en curso en Estados Unidos. Los posibles impactos medioambientales y sobre la salud humana a consecuencia de la liberación de JCAR017 descritos en este formulario son congruentes con los asociados a liberaciones llevadas a cabo anteriormente.

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): Humano

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

| |
|--------------------------------------|
| iv) Especie: |
| v) Subespecies: |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivar/Línea de reproducción: |
| viii) Patovar: |
| ix) Nombre vulgar: |

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

Los linfocitos T CAR JCAR017 se usan en el tratamiento de sujetos con neoplasias malignas de células B. Cuando se inyectan en el sujeto, las células JCAR017 se dirigen a las células B CD19+ (incluidas las células B malignas) y las reconocen de forma efectiva; al unirse, inducen la lisis de las células objeto de la investigación que expresan CD19.

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

No se espera ninguna

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 han realizado estudios sobre el comportamiento y características del organismo modificado genéticamente y su impacto ecológico en entornos naturales estimulados (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

Ya que JCAR017 se administra en una única tanda de tratamiento, se hace un seguimiento de los sujetos en estudio durante los 2 años posteriores a la infusión final de JCAR017 para evaluar la seguridad y eficacia. Puesto que este protocolo implica la transferencia de genes, el seguimiento de la seguridad del vector retroviral a largo plazo y de la supervivencia a largo plazo continuará durante un máximo de 15 años tras la infusión final de JCAR017.

En el seguimiento a largo plazo, los sujetos se someterán a una exploración física rutinaria (semianual o anual) y a una entrevista sobre antecedentes médicos, incluidos medicamentos concomitantes y EA, prestando especial atención a los rasgos posiblemente relacionados con acontecimientos por retrovirus como nuevas neoplasias malignas, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno neurológico preexistente, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno anterior reumático o autoinmunitario, o nueva incidencia de otros trastornos hematológicos. Se podrán realizar exploraciones de la médula ósea para evaluar o confirmar el estado de remisión. Además, se realizarán analíticas para evaluar los criterios de valoración de la seguridad rutinarios, la persistencia del vector JCAR017 y el RCL.

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 JCAR017 a todos los centros participantes; toda manipulación del producto debe llevarse a cabo según el Manual de administración del producto. Todo residuo del producto y los materiales potencialmente contaminados tras la administración deben eliminarse como se indica en el Manual de administración del producto según las medidas de seguridad de eliminación de residuos de riesgo biológico del centro vigentes para los patógenos de transmisión hemática o material potencialmente infeccioso del sujeto. Esta destrucción se documentará claramente y estará siempre disponible en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención garantizarán la manipulación segura y la prevención de toda liberación al medio ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No procede ningún tratamiento posterior a la liberación del organismo modificado genéticamente, aparte de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados como se describe en I.1. Los linfocitos T humanos requieren disoluciones complejas y controles físicos y ambientales para sobrevivir fuera del organismo humano. Sin estos controles en un entorno no regulado, los linfocitos T humanos no sobrevivirán.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todo producto no usado totalmente (restos en los envases del producto) y los materiales usados para la administración de JCAR017, incluidos los envases del producto, equipos de administración i. v. y todo suministro usado en la preparación que haya estado en contacto con JCAR017.

3(b) Tratamiento de residuos

Todo residuo del producto y los materiales potencialmente contaminados tras la administración deben eliminarse como se indica en el Manual de administración del producto según las medidas de seguridad de eliminación de residuos de riesgo biológico del centro vigentes para los patógenos de transmisión hemática o material potencialmente infeccioso del sujeto. Esta destrucción se documentará claramente y estará siempre disponible 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 y procedimientos habituales vigentes en los hospitales y en las instituciones de investigación para el tratamiento de los residuos médicos que puedan 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