

**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:	ES
b) Número de la notificación:	B/ES/17/18
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	22 de septiembre de 2017
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico Fase I/II, multicéntrico, para evaluar la seguridad y eficacia del producto bb2121 en pacientes con con mieloma múltiple refractario o en recaída.
e) Período propuesto para la liberación:	01/12/2017 al 01/02/2020

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	El promotor del estudio bb2121-MM-001 es Celgene Corporation.
-------------------------------------	---

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

b) Identidad del OMG (género y especie)

*Homo sapiens*

El OMG, al que se hace referencia como bb2121, se define como linfocitos T positivos para CAR anti-BCMA, donde linfocitos T autólogos humanos son transducidos con un lentivirus recombinante (vector lentiviral de CAR anti-BCMA02).

Vector lentiviral del CAR anti-BCMA02: un lentivirus ARN recombinante basado en el VIH-1, creado con varios plásmidos diseñados para expresar todos los componentes del empaquetamiento para generar un vector lentiviral recombinante. El transcrito de ARN empaquetado del vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 codifica un receptor de antígeno quimérico, llamado CAR (*chimeric antigen receptor*) que reconoce el marcador de superficie celular llamado antígeno de maduración de células B (BCMA, *B cell maturation antigen*).

Células T autólogas: obtenidas por aféresis de pacientes que tienen diagnóstico de mieloma múltiple con expresión de BCMA.

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

El material genético insertado se integra de manera estable en el genoma de los linfocitos T del paciente y no es capaz de replicarse. Los linfocitos T están diferenciados. Aun si el inserto se transfiriera, codifica el receptor de antígeno quimérico y carece de genes virales del VIH o cualesquiera otros genes patógenos, por lo que representa un riesgo insignificante para organismos no diana.

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: FR, DE, BE, IT	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: FR - Número de la notificación: DUO#4004	

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 - Número de la notificación: NIH 1507-1443	

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

No se espera ningún impacto ambiental por la administración del medicamento bb2121 a sujetos en el ensayo clínico bb2121-MM-001  El medicamento bb2121 consiste en células T autólogas transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 que codifica el receptor de antígeno quimérico específico para el antígeno de maduración de células B (BCMA), también llamado miembro 17 de la superfamilia de receptores de necrosis tumoral (TNF) humanos. El medicamento bb2121 se suministra al centro clínico para infusión al paciente por vía intravenosa. Por lo tanto, no es de esperar un impacto medioambiental, ya que la liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a la administración al paciente en un entorno hospitalario y no alcanzará el medio ambiente en general. Las células transducidas no son viables en ambientes externos al paciente. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 está atenuado, es incompetente para la replicación y se degrada rápidamente en el 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

La información siguiente se facilita para el paciente como organismo 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"/>



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 type="checkbox"/> no aplicable a células humanas
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> no aplicable a células humanas

#### 4. Hábitat natural del organismo

La información siguiente se facilita para el paciente como organismo parental

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

5.a) Técnicas de detección

La siguiente información se proporciona para el organismo parental :  
PCR cuantitativa y técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (p.ej. citometría de flujo)

5.b) Técnicas de identificación

La siguiente información se proporciona para el organismo parental :  
PCR cuantitativa y técnicas habituales de análisis de células sanguíneas (p.ej. citometría de flujo).

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

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

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
El organismo receptor es el <i>Homo sapiens</i> .		
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
El OMG deriva de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de pacientes con mieloma múltiple. Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patógenas y no pueden persistir ni replicarse en el medio ambiente o en otros organismos. Los pacientes se someten a análisis de VIH durante la selección y se excluyen del ensayo clínico si dan positivo.		

8. Información sobre reproducción

La siguiente información se proporciona para el organismo parental.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No hay liberación del VIH-1
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: no aplicable a células humanas

9. Capacidad de supervivencia

La siguiente información se proporciona para el organismo parental.

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 una combinación de medio, temperatura y CO <sub>2</sub> especial para sobrevivir. Por lo tanto, no sobreviven fuera del huésped en condiciones sustancialmente diferentes (temperatura, pH, UV y cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas).

10.a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo se pueden transmitir entre individuos mediante inyección. No se espera ninguna diseminación en el medio ambiente debido a la rápida inactivación de estas células y a la ausencia de una vía de entrada natural en el cuerpo.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

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

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

Ninguna.

**C. Información sobre la modificación genética**

La información que se presenta en esta sección se relaciona con las células T autólogas que se modifican genéticamente mediante transducción con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02.

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 objetivo de la modificación genética es integrar a las células T, mediante transducción, una o más copias del gen para un receptor de antígeno quimérico para el BCMA (CAR; el "gen terapéutico"). Las células transducidas *in vivo* expresarán el gen terapéutico y de ese modo adquieren la capacidad de reconocer y responder al

BCMA que se encuentra presente en la superficie de las células B. El BCMA se expresa con regularidad en las células plasmáticas y en las células de mieloma en los pacientes con mieloma múltiple. Se prevé que la presencia de células T capaces de reconocer células B que expresan BCMA produzca una reducción de la carga tumoral y mejorías en la supervivencia global de los pacientes tratados, como consecuencia de la activación de las células T.

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 lentiviral del CAR anti-BCMA02 se usa para transducir las células T autólogas. Este vector usa el promotor MND derivado del virus de la leucemia murina para incentivar la expresión del receptor quimérico, que es una proteína de varios dominios, compuesta por: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno ( $V_L$  y  $V_H$ ), el dominio bisagra  $CD8\alpha$ , un dominio transmembranario ( $CD8 TM$ ) y los dominios de señalización intracelulares coestimulador  $CD137$  (4-1BB) y cadena  $CD3$ -zeta.

El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no codifica ninguna proteína del VIH; las únicas secuencias procedentes del VIH en el transcrito son las regiones repetidas, que han sido modificadas para que se autoinactiven mediante la eliminación de secuencias de promotores/potenciadores (*enhancers*), y las regiones atenuadas correspondientes a las proteínas y elementos que participan en la producción, empaquetamiento y transferencia del transcrito que contiene el gen terapéutico. Otras secuencias se derivaron de genes humanos que codifican componentes del receptor de células T.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Los vectores lentivirales de este tipo son capaces de transducir células de animales e insectos. Sin embargo, es importante destacar que el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 es incompetente para la replicación y no codifica el producto de ningún gen patógeno.

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense) : El producto génico terapéutico (receptor de células T anti-BCMA) se identifica mediante citometría de flujo, y las secuencias del esqueleto del vector lentiviral se identifican y cuantifican mediante PCR cuantitativa.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Ninguno. No hay ningún gen de resistencia a los antibióticos en el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El producto génico terapéutico CAR anti-BCMA02 es un receptor quimérico, constituido por una proteína de varios dominios, a saber: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno ( $V_L$  y  $V_H$ ), el dominio bisagra  $CD8\alpha$ , un dominio transmembranario ( $CD8 TM$ ) y los dominios de señalización intracelulares coestimulador  $CD137$  (4-1BB) y cadena  $CD3$ -zeta. Está compuesto por un fragmento variable de cadena simple (scFv) anti-BCMA02 acoplado funcionalmente a los dominios de transducción de señales de la célula T mediante una región  $CD8\alpha$  transmembranaria y de bisagra truncada. El scFv se construyó mediante la conexión de los fragmentos variables de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo clonal anti-BCMA, fusionado a una secuencia de unión corta flexible. Los dominios de transducción de señales de las células T comprenden endodominios derivados de  $CD3\zeta$ , un componente del complejo receptor de las células T, y  $CD137$  (4-1BB). El gen del CAR anti-BCMA02 está bajo control transcripcional del promotor MND (en el cual se ha introducido el *enhancer* ("potenciador") del virus del sarcoma mieloproliferativo), se ha eliminado la región de control negativo, y se ha sustituido por dl587rev el sitio de unión al cebador (PBS). El péptido señal  $CD8\alpha$  del extremo N-terminal dirige el CAR anti-BCMA02 a la superficie de la célula T modificada por ingeniería genética. Las células T modificadas por ingeniería genética con la molécula CAR anti-BCMA02 adquieren la función de reconocimiento y de capacidad citolítica de las células que expresan el BCMA, incluidas aquellas del mieloma múltiple y de algunos linfomas.

A continuación se presenta un esquema del CAR anti-BCMA.

**Receptor de antígeno quimérico anti-BCMA**



Abreviaturas:  $V_L$ , dominio variable de la cadena ligera;  $V_H$ , dominio variable de la cadena pesada; TM, transmembranario

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense): Transducción

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

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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Esto se resume en 6(c) más abajo.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Esto se resume en 6(c) más abajo.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

La tabla siguiente muestra la composición del fragmento de inserción, el origen de cada parte constituyente principal y su función. El fragmento de inserción incluye secuencias de unión no funcionales cuyo objetivo es garantizar la funcionalidad del fragmento de inserción.

El insert en bb2121 contienen genes no funcionales de VIH. El fragmento de inserción contiene secuencias necesarias para la expresión y producción del gen terapéutico del CAR. Las secuencias que se conservan del VIH son necesarias para el empaquetamiento y expresión del fragmento de inserción. El fragmento de inserción no tiene la capacidad funcional de replicación y no codifica el producto de ningún gen patógeno. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 y el medicamento bb2121 fueron evaluados para garantizar que el vector lentiviral es incompetente para la replicación.

<b>Componente del fragmento de inserción</b>	<b>Origen</b>	<b>Función</b>
Región de repetición, región U5, sitio PBS y secuencia $\Psi$ de empaquetamiento del VIH-1	pNL4-3; número de acceso M19921.2 del GenBank (Maldarelli et al., 1991)	Necesario para la inserción de ADN proviral en el cromosoma
Región gag del VIH-1	pNL4-3; número de acceso M19921.2 del GenBank (Maldarelli et al., 1991)	Estructuras secundarias necesarias para el empaquetamiento del vector.
Secuencia central polipurina (cPPT) del VIH-1	pNL4-3; número de acceso M19921.2 del GenBank (Maldarelli et al., 1991)	Necesaria para la transcripción inversa
Elemento de respuesta Rev (RRE) en la región env del VIH-1	PgTAT-CMV; número de acceso M14100.1 del GenBank (Malim et al, 1988)	Sitio de unión para Rev, para el empaquetamiento eficiente del vector ARN
Promotor MND (véase 4(e), arriba)	pccl-c-MNDU3c-x2 (Challita et al., 1995)	Promotor que estimula específicamente la expresión en células T
Anti-BCMA02 scFv (VL-conector-VH)	Sintético	Gen terapéutico
Bisagra CD8a y región transmembranaria	Número de acceso NM_001768 del GenBank (Milone et al., 2009)	Garantiza la conformación correcta del receptor en las células T
Dominio CD137 (4-1BB) de transducción de señales	Número de acceso NM_001561 del GenBank (Milone et al., 2009)	Garantiza la función correcta del receptor en las células T

Milone, M.C., Fish, J.D., Carpenito, C., Carroll, R.G., Binder, G.K., Teachey, D., Samanta, M., Lakhali, M., Gloss, B., Danet-Desnoyers, G., et al. (2009). Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antitumor efficacy in vivo. *Mol Ther* 17, 1452-1464.

Dominio CD3- $\zeta$ de transducción de señales	Número de acceso NM_000734 del GenBank (Milone et al., 2009)	Garantiza la función correcta del receptor en las células T
Región U3 y región de repetición del VIH-1	pNL4-3; número de acceso M19921.2 del GenBank (Maldarelli et al., 1991)	Necesario para la inserción de ADN proviral en el cromosoma

Referencias:

Challita, P.M., Skelton, D., el-Khoueiry, A., Yu, X.J., Weinberg, K., and Kohn, D.B. (1995). Multiple modifications in cis elements of the long terminal repeat of retroviral vectors lead to increased expression and decreased DNA methylation in embryonic carcinoma cells. *J Virol* 69, 748-755.

Maldarelli, F., Martin, M.A., and Strebel, K. (1991). Identification of posttranscriptionally active inhibitory sequences in human immunodeficiency virus type 1 RNA: novel level of gene regulation. *J Virol* 65, 5732-5743.

Malim, M.H., Hauber, J., Fenrick, R., and Cullen, B.R. (1988). Immunodeficiency virus rev trans-activator modulates the expression of the viral regulatory genes. *Nature* 335, 181-183.

Milone, M.C., Fish, J.D., Carpenito, C., Carroll, R.G., Binder, G.K., Teachey, D., Samanta, M., Lakhai, M., Gloss, B., Danet-Desnoyers, G., et al. (2009). Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. *Mol Ther* 17, 1453-1464.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input 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

Esta sección no procede.

El donante, vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, es un organismo artificial. Este vector usa el promotor MND derivado del virus de la leucemia murina para incentivar la expresión del receptor quimérico, que es una proteína de varios dominios, compuesta por: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno ( $V_L$  y  $V_H$ ), el dominio bisagra  $CD8\alpha$ , un dominio transmembranario ( $CD8 TM$ ) y los dominios de señalización intracelulares coestimulador  $CD137$  (4-1BB) y cadena  $CD3$ -zeta. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no codifica ninguna proteína del VIH; las únicas secuencias procedentes del VIH en el transcrito son las regiones repetidas, que han sido modificadas para que se autoinactiven mediante la eliminación de secuencias de promotores/potenciadores (*enhancers*), y las regiones atenuadas correspondientes a las proteínas y elementos que participan en la producción, empaquetamiento y transferencia del transcrito que contiene el gen terapéutico. Otras secuencias se derivaron de genes humanos que codifican componentes del receptor de células T.

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:

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:		



2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Tras la integración, el gen CAR forma parte integral del ADN de los linfocitos T autólogos.

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		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

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

Las células transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 (es decir las células que constituyen el medicamento bb2121) no se liberan al ambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas. Estas células se infunden al sujeto del cual se obtuvieron originalmente las células autólogas, y se detectan mediante citometría de flujo con un anticuerpo específico para el CAR anti-BCMA. La detección del vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 CAR se realiza por inmunohistoquímica, con un análisis inmunoenzimático en fase sólida (ELISA).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se utiliza ELISA para identificar el vector lentiviral. La cantidad de vector integrado en las células receptoras se mide con PCR cuantitativa. Se utiliza citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar a las células que expresan el producto génico terapéutico (el CAR).

**F. Información sobre la liberación**

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

<p>Se administrará por vía intravenosa a sujetos inscritos en estudios del bb2121 y se administrará para el tratamiento del mieloma múltiple bajo condiciones estrictamente controladas para el trasplante de células en el centro del estudio clínico. Después de la infusión, las células transducidas pueden migrar a la médula ósea o permanecer en el sistema circulatorio periférico.</p> <p>El medicamento bb2121 es elaborado en conformidad con las normas correctas de fabricación vigentes (NCF) en una planta de producción en EE. UU. Las células T autólogas se obtienen del sujeto en el centro del estudio clínico y se transportan a la planta de producción y allí son transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 para producir el medicamento bb2121 terminado. Antes de su liberación, se evalúa cada lote de medicamento para garantizar su identidad y pureza. El medicamento liberado se transporta bajo condiciones controladas desde la planta de producción del medicamento hacia el centro clínico, donde se almacena antes de la infusión.</p>
---

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El medicamento bb2121 (linfocitos T transducidos) se administrará por vía intravenosa a los sujetos incluidos en los estudios de bb2121 y se administrará para el tratamiento del mieloma múltiple en condiciones altamente controladas para el trasplante celular en el centro del ensayo clínico. Las células transducidas pueden migrar a la médula ósea o pueden permanecer en el sistema circulatorio periférico tras la infusión.</p> <p>El vector lentiviral de CAR anti-BCMA02 se libera en condiciones altamente controladas y aisladas (<i>in vitro</i>) en el centro de fabricación estadounidense (que cumple con las NCF) para transducir los linfocitos T autólogos <i>ex vivo</i>. El lugar de liberación del vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no es el hábitat natural. Las condiciones del cultivo de células, que contienen células T autólogas, han sido diseñadas específicamente para facilitar la expansión de la población de células T. El vector está atenuado, es incompetente para la replicación y además se degrada rápidamente en el ambiente.</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> <ul style="list-style-type: none"><li>- Clínica Universidad De Navarra</li><li>- Institut Catala d'Oncologia (ICO) - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP)</li></ul>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): El tratamiento de los pacientes se realizará en una habitación de hospital</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</li><li>(ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</li></ul>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>El medicamento bb2121, que consiste en células T transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, no se libera al ambiente. Se prevé que los pacientes recibirán por vía intravenosa hasta 450 millones de células T que contienen el gen del receptor de antígeno quimérico anti-BCMA.</p> <p>La cantidad de vector lentiviral utilizado en las condiciones controladas del proceso de elaboración del medicamento varía según la cantidad de células disponibles para la transducción.</p>
<p>b) Duración de la operación:</p> <p>Solo durante la infusión (1 hora) al paciente durante el ensayo clínico</p>
<p>(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>El medicamento bb2121 que contiene linfocitos T transducidos con el vector lentiviral de CAR anti-BCMA02 se administra al sujeto por vía intravenosa en condiciones controladas estándar para el trasplante celular en el centro clínico.</p> <p>Todos los residuos clínicos se destruyen según los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos biopeligrosos.</p> <p>Todos los residuos del procesamiento se destruyen según los procedimientos de la planta de producción para la eliminación de residuos con riesgo biológico. El</p>

medicamento bb2121 y el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se producen fuera de la UE en plantas acreditadas y controladas, que cumplen los requisitos establecidos en las normas de correcta fabricación de la UE.  
Se ofrecen procedimientos detallados para todos los pasos de manipulación del OMG en las instrucciones relativas a peligros biológicos (Anexo V.A).

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

No procede

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

No procede  
El bb2121, elaborado con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, está en investigación en el estudio CRB-401 en curso en EE. UU. Para obtener información adicional, véase la Sección 4 del Manual del investigador versión 3 (con fecha 24 de agosto de 2017).  
Referencia:  
Berdeja, J.G., Lin, Y., Raje, N., Siegel, D., Munshi, N., Turka, A., Lam, L.P., Quigley, M.T., and Kochenderfer, J.N. (2016). Clinical remissions and limited toxicity in a first-in-human multicenter study of bb2121, a novel anti-BCMA CAR T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma, Eur J Cancer, 68 Suppl 1:S5 [abstract].

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

Esta sección no procede. El receptor es el organismo diana. Las células T autólogas transducidas (que constituyen el bb2121) y el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no se liberan al ambiente.  
No aplicable. En todo el documento.

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

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Homo sapiens</i>
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)

El medicamento bb2121 consiste en células T autólogas transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, que codifica un receptor de células T quimérico anti-BCMA. Una vez infundidas en el paciente, las células pueden migrar a la médula ósea o permanecer en la circulación. Se prevé que el bb2121 tendrá un efecto terapéutico en pacientes con mieloma múltiple que expresan el antígeno de maduración de células B (BCMA). Las células transducidas no son viables en ambientes externos al sujeto.

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

La posibilidad de interacción con otros organismos extraños como el VIH presente en los pacientes es extremadamente baja puesto que no se expone al bb2121 a ningún paciente positivo para el VIH. Los sujetos se someten a un cribado previo a su aceptación en el estudio clínico de bb2121 actual. No se elabora ningún producto bb2121 a partir de sujetos positivos para el VIH, con lo que se elimina la posibilidad de recombinación del VLV con el VIH. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral de CAR anti-BCMA02 se degrada rápidamente en el medio ambiente. Por lo tanto, no se esperan efectos indeseables. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células OMG.

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

Puesto que este es un ensayo clínico, no hay posibilidad de diseminación del OMG a ningún otro ecosistema. Todos los residuos del procesamiento se destruyen según los procedimientos de la planta de producción para la eliminación de residuos con riesgo biológico. Todos los residuos clínicos se destruyen según los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos biopeligrosos.

El medicamento bb2121 consiste en células T autólogas transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 que codifica el receptor de células T quimérico anti-BCMA. Las células transducidas no son viables en ambientes externos al sujeto. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 está atenuado, es incompetente para la replicación y además se degrada rápidamente en el ambiente.

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

Ninguno. Esta sección no procede.

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

El medicamento bb2121 se elabora con un vector deficiente para la replicación, que inserta en el genoma de las células T autólogas, en forma estable, el ADN proviral codificante del receptor de antígeno quimérico. Ni el fragmento de inserción ni el vector tienen capacidad de replicación. Por lo tanto, la transferencia del gen a organismos no diana no se prevé y es extremadamente baja por las razones siguientes:

1) Los riesgos potenciales para los sujetos tratados incluyen el riesgo teórico de generación de un lentivirus competente para replicación (RCL). No obstante, es importante señalar que todos los genes virales del VIH se han eliminado de la secuencia proviral y se han sustituido por un gen terapéutico humano, haciendo así insignificante el riesgo de RCL. No es posible el ensamblaje de nuevas partículas virales y su desprendimiento de la célula huésped final debido a la ausencia en esta forma proviral de todas las proteínas accesorias que confieren infectividad y potencial de replicación al lentivirus.

2) No se expone al bb2121 a ningún paciente positivo para el VIH.

Los sujetos se someten a un cribado previo a su aceptación en el estudio clínico de bb2121 actual. No se elabora ningún producto bb2121 a partir de sujetos positivos para el VIH, con lo que se elimina la posibilidad de recombinación del VLV con el VIH.

b) De otros organismos al OMG:

El medicamento bb2121 se encontrará en el sujeto en la forma de células T diferenciadas. Si bien es posible que otros organismos infecten a los sujetos humanos, estos no tienen un riesgo adicional ya que el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no contiene ningún gen viral o patógeno. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 es un vector lentiviral autoinactivado.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez creado el medicamento bb2121, no se prevé ninguna transferencia génica adicional.

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.)

El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se utiliza para transducir *ex vivo* células de la progenie T autólogas, en el entorno de un laboratorio de producción controlado y aislado. Las células T transducidas que contienen el medicamento bb2121 se infunden en el sujeto correspondiente. Ni el vector ni las células son viables en el ambiente. Ninguno de los dos se liberará al ambiente.

El bb2121 está en investigación en el estudio CRB-401 en curso en EE. UU., como

se describe en Berdeja, et al. (2016) [Eur J Cancer, 68 Suppl 1:S5]

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

No procede.

## H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras su infusión al sujeto, los linfocitos T positivos para CAR se detectarán utilizando métodos citométricos para la identificación y cuantificación del tipo de célula terapéutica, con un anticuerpo marcado específico del CAR anti-BCMA.

Después de su construcción, el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se mide con técnicas de cultivo celular y citometría de flujo.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 y el medicamento bb2121 no se liberan al ambiente.

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

No procede. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 y el medicamento bb2121 no se liberan al ambiente. Además, la administración del producto OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células OMG.

4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No procede. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 y el medicamento bb2121 no se liberan al ambiente. Además, el medicamento bb2121 (linfocitos T autólogos positivos para CAR) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

## 5. Duración del seguimiento

En el estudio bb2121-MM-001 se hará un seguimiento de los sujetos por un período de hasta 24 meses para controlar el estado de la enfermedad, los EA, el estado clínico y los valores de laboratorio.

La toxicidad relacionada con el bb2121 a largo plazo, la seguridad relacionada con el vector viral y el estado de la enfermedad (en pacientes que no presentaron progresión), la supervivencia y los tratamientos subsecuentes para el mieloma múltiple se seguirán manteniendo bajo observación como parte de un protocolo de seguimiento de largo plazo (LTFU) aparte por un período de hasta 15 años después de la última infusión de bb2121 conforme a las directrices de las autoridades competentes.

## 6. Frecuencia del seguimiento

El seguimiento se realizará con la siguiente frecuencia: período inicial, días -5, -3 y -2, días 0, 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 14, 21 y luego mensualmente hasta el mes 24. Para más información consulte la tabla 2 de la hoja del concepto del protocolo bb2121-MM-001.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El medicamento bb2121 (células T transducidas) no se libera al ambiente. Se administra al sujeto por vía intravenosa en el centro clínico bajo las condiciones controladas estándar para el trasplante de células.

Todos los residuos clínicos se destruyen conforme a los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos con riesgo biológico.

Todos los residuos de la elaboración se destruyen de acuerdo con los procedimientos de la planta de producción para la eliminación de residuos con riesgo biológico. El medicamento bb2121 y el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se elaboran fuera de la UE.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El medicamento bb2121 y el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no se liberan al ambiente. El bb2121 se infunde en el sujeto como tratamiento que se aplica una sola vez.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos producidos al completar el tratamiento de los pacientes con el medicamento bb2121 son mínimos y consisten principalmente en células residuales que quedan en la bolsa de infusión.

Los residuos producidos tras la elaboración del bb2121, es decir, tras la transducción de las células T autólogas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 son mínimos y consisten en células residuales o soluciones residuales del proceso. Se procura reducir a un mínimo los residuos, puesto que la eficacia del producto depende en gran medida de la cantidad de células autólogas que se transducen.

Los residuos producidos tras la elaboración del vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 son mínimos y consisten en las soluciones residuales del proceso que puedan haber estado en contacto con el vector lentiviral y las partículas virales inactivadas residuales.

Todos los residuos se destruyen de acuerdo con los procedimientos de eliminación de los residuos con riesgo biológicos del hospital o de la planta de producción después de la desinfección correspondiente.

3(b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se destruyen de acuerdo con los procedimientos de eliminación de residuos con riesgo biológico del hospital o de la planta de producción.

**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 bb2121 (medicamento) no es viable en el ambiente fuera del cuerpo del paciente tratado. La diseminación del medicamento en el ambiente es imposible. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se utiliza para transducir células T autólogas *ex vivo* en el entorno de un laboratorio de elaboración controlado y aislado. Se degrada rápidamente en el ambiente.

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

En caso de un derrame accidental de las células transducidas o del vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, se aplican los procedimientos de descontaminación y limpieza del hospital o de la planta de producción.

Los residuos se desinfectan con los productos apropiados (p. ej., paraformaldehído, lejía, detergente desinfectante o peróxido de hidrógeno).

El equipo del estudio en el centro, involucrado en la administración del medicamento del estudio, recibirá una formación completa sobre los requisitos del estudio y los procedimientos del hospital.

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

Ni en la planta de producción ni en la unidad de trasplante donde se administrará el bb2121 habrá plantas, animales o suelos.

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

El medicamento bb2121 (células transducidas) y el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no codifica el producto de ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se degrada rápidamente en el ambiente. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células OMG. Por lo tanto, no se esperan efectos indeseables.

Por lo tanto no se prevén efectos no deseados.