

PARTE 1 (DECISIÓN 2002/813/CE DEL CONSEJO)

**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**

*Marque con una cruz (esto es, x o X) para señalar una o varias posibilidades en el espacio provisto como (.)*

**A. Información de carácter general:**

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/18/26
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	13 Setiembre 2018
d) Título del proyecto:	Estudio bb2121-MM-002, un estudio multicéntrico, fase II, abierto y multicohorte para determinar la eficacia y la seguridad de bb2121 en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario y en pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo que han progresado dentro del plazo de un año desde el tratamiento inicial (KarMMa-2)
e) Período propuesto para la liberación:	12/10/2018 a 01/01/2020

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:
El promotor del estudio bb2121-MM-002 es Celgene Corporation. Bluebird bio Inc., junto con su subsidiaria de propiedad absoluta Bluebird Bio France que colabora con Celgene Corporation en el desarrollo del medicamento bb2121 y proporciona el vector lentiviral para bb2121.

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide	<input type="checkbox"/>
	Virus ARN	<input type="checkbox"/>
	Virus ADN	<input type="checkbox"/>
	Bacteria	<input type="checkbox"/>
	Hongo	<input type="checkbox"/>
	Animal	<input type="checkbox"/>
	- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
	- 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)		
<p>El OMG, denominado bb2121, es una población de linfocitos T autólogos humanos que contiene células CAR anti-BCMA02 transducidas con un vector lentiviral (VLV), que codifica un receptor de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) selectivo para el antígeno de maduración de células B humanas (BCMA, por sus siglas en inglés).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El VLV CAR anti-BCMA02 es un virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) recombinado, autoinactivado (SIN, por sus siglas en inglés) y sin capacidad de replicación, basado en un VLV que codifica un CAR selectivo para BCMA.</li> <li>• Las células T autólogas se obtienen mediante aféresis de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple que expresa BCMA.</li> </ul>		
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:		
<p>El transgén CAR insertado se integra de forma estable en el genoma de las células T del paciente. El VLV solo codifica genes necesarios para la expresión del receptor de antígenos quiméricos y carece de los genes requeridos para la replicación o acción patógena del VIH.</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"/>
En caso afirmativo, indique el código del país:	
FR, DE, ES, BE, IT, UK, NL, NO, SE	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Estado miembro de la notificación: FR</li><li>- Número de la notificación: DUO#4004 y 5221</li><li>- Estado miembro de la notificación: ES</li><li>- Número de la notificación: B/ES/17/18</li><li>- Estado miembro de la notificación: DE</li><li>- Número de la notificación: Estudio BB2121-MM-001, EudraCT 2017-002245-29</li><li>- Estado miembro de la notificación: IT</li><li>- Número de la notificación: BG/IC/Op2/18/001 y BO/IC/Imp2/18/002</li><li>- Estado miembro de la notificación: BE</li><li>- Número de la notificación: SBB 219 2017/0768</li></ul>	

**Sírvase utilizar los siguientes códigos de países:**

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos, Canadá</li><li>- Número de la notificación: protocolo NIH # 1507-1443</li></ul>	

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

No se espera ningún impacto ambiental derivado de la administración del medicamento bb2121 a los sujetos participantes en el ensayo clínico bb2121-MM-002. El medicamento bb2121 se suministra al centro clínico para la infusión a los pacientes por vía intravenosa. Por este motivo, no se espera ningún impacto ambiental ya que la liberación de las células T autólogas transducidas se limita a la administración al paciente en un entorno hospitalario y no llegará al

medio ambiente en general. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables fuera del organismo del paciente. El desprendimiento del virus es imposible debido al uso de un VLV incompetente para replicarse.

**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 siguiente información se presenta para el paciente como organismo parental.

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

(seleccione solo uno)

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):



Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No aplicable a las células humanas
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No aplicable a las células humanas

#### 4. Hábitat natural del organismo

La siguiente información se presenta para el paciente como organismo parental.

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):	<input type="checkbox"/>
No aplicable a las células humanas	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
No procede. bb2121 es una población de células T humanas destinadas a uso autólogo. La población PBMC inicial se obtuvo mediante aféresis del sujeto, seguida de la fabricación e infusión de bb2121 al mismo sujeto.	

#### 5.a) Técnicas de detección

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

5.b) Técnicas de identificación

La siguiente información se facilita al paciente como organismo parental. PCR cuantitativa y técnicas habituales para el 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"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El organismo receptor es <i>Homo sapiens</i>	

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

8. Información sobre reproducción

No procede para la población de linfocitos T humanos.

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

La siguiente información se facilita al paciente como 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	<input type="checkbox"/>
(hongos)	<input type="checkbox"/>
(v) esporas sexuales	<input type="checkbox"/>
(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"/> No aplicable a las células humanas
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:	
Las células T humanas requieren soluciones complejas, controles físicos y ambientales, tales como medios, temperatura y CO <sub>2</sub> especiales para poder sobrevivir fuera del cuerpo humano. En ausencia de estos controles, las células T no sobrevivirán en el medio ambiente general.	



10.a) Vías de diseminación

Las células T humanas solo pueden transmitirse entre individuos mediante inyección. No existen mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano, por tanto, no está prevista ninguna diseminación en el medio ambiente.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

En cualquier organismo humano receptor que no sea el paciente autólogo, la respuesta inmunitaria mediada por las células eliminará rápidamente las células sanguíneas diseminadas.

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 contenida en esta sección se refiere a las células T autólogas genéticamente modificadas mediante transducción con el vector lentiviral 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 añadir una o más copias del gen para un receptor de antígeno quimérico selectivo para BCMA (CAR; el “gen terapéutico”) a las células T autólogas mediante transducción. Las células transducidas *in vivo*

expresarán el gen terapéutico y serán capaces de reconocer y responder al BCMA que se encuentra en la superficie de las células B. Las células plasmáticas y las células de mieloma de los pacientes con mieloma múltiple expresan de forma constante el BCMA. Se espera que la presencia de células T capaces de reconocer células B que expresan BCMA se traduzca en 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 utiliza para transducir las células T autólogas. Este vector utiliza el promotor MND derivado del virus de la leucemia murina para mediar la expresión del receptor quimérico, que es una proteína multidominio compuesta por: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno ( $V_L$  y  $V_H$ ), el dominio bisagra  $CD8\alpha$ , un dominio transmembrana ( $CD8 TM$ ) y los dominios señalización intracelulares coestimuladores  $CD137$  (4-1BB) y de cadena  $CD3$ -zeta.

El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no codifica ninguna proteína del VIH; las únicas secuencias derivadas del VIH en la transcrito son las regiones repetidas que han sido modificadas para que se autoinactiven mediante la eliminación de secuencias de promotores/potenciadores y las regiones atenuadas de las proteínas y del elemento que ayuda en la fabricación, empaquetamiento o transferencia del transcrito que contiene el gen terapéutico. Las secuencias adicionales se derivan 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. No obstante, es importante destacar que el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 es incompetente para la replicación y no codifica 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 del gen 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 presencia de genes de resistencia a los antibióticos en el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El producto del gen terapéutico CAR anti-BCMA02 es un receptor quimérico, una proteína multidominio compuesta por: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno ( $V_L$  y  $V_H$ ), el dominio bisagra  $CD8\alpha$ , un dominio transmembrana ( $CD8\ TM$ ) y los dominios de señalización intracelulares coestimuladores  $CD137$  (4-1BB) y de cadena  $CD3$ -zeta. Está compuesto por un fragmento variable de cadena simple (scFv) anti-BCMA02 ligado funcionalmente a los dominios de señalización de las células T mediante una región transmembrana  $CD8\alpha$  y de bisagra truncada. El scFv se construyó mediante la conexión de los fragmentos variables de las cadenas ligera y pesada procedentes de un clon de anticuerpos anti-BCMA fusionado con una secuencia de unión corta flexible. Los dominios de señalización de las células T incluyen endodominios de  $CD3\zeta$ , un complejo receptor de células T, y  $CD137$  (4-1BB). El gen del CAR anti-BCMA02 está bajo control transcripcional del promotor MND (potenciador del virus del sarcoma mieloproliferativo, con delección de la región de control negativo y con sustitución del sitio de unión del cebador de dl587rev). Un péptido señal  $CD8\alpha$  N-terminal transporta el CAR anti-BCMA02 a la superficie de la célula T modificada mediante ingeniería genética. Las células T modificadas mediante ingeniería genética con la molécula CAR anti-BCMA02 adquieren la función de reconocimiento y de capacidad citolítica de las células que expresan BCMA, incluido el mieloma múltiple y algunos linfomas.

A continuación se presenta un diagrama esquemático del CAR anti-BCMA.

**Receptor de antígeno quimérico anti-BCMA**



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

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)	<input type="checkbox"/>

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Resumido a continuación en la sección 6(c).
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Resumido a continuación en la sección 6(c).
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

La tabla a continuación muestra la composición del fragmento de inserción, el origen de cada parte constitutiva clave y su función. El fragmento de inserción también incluye secuencias de unión sintéticas no funcionales, para garantizar la funcionalidad del fragmento de inserción.

Los genes del VIH no funcionales se codifican en el fragmento de inserción del CAR anti-BCMA02 del medicamento (bb2121). El fragmento de inserción codifica secuencias necesarias para la expresión y fabricación del gen terapéutico CAR. Las secuencias de VIH que se mantienen son necesarias para el empaquetamiento y expresión del fragmento de inserción. El fragmento de inserción no tiene capacidad de replicación y no codifica genes patógenos. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 y el medicamento bb2121 son ambos sometidos a pruebas para garantizar que el vector lentiviral es incompetente para la replicación.

<b>Componente del fragmento de inserción</b>	<b>Fuente</b>	<b>Función</b>
Región de repetición, región única 5', sitio PBS y secuencias Ψ de empaquetamiento del VIH-1	pNL4-3; número de referencia del GenBank #M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)	Necesario para la inserción de ADN proviral en el cromosoma
Región gag del VIH-1	pNL4-3 Número de referencia del GenBank #M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)	Estructuras secundarias necesarias para el empaquetamiento del vector
Secuencia central de polipurina (cPPT) del VIH-1	pNL4-3 Número de referencia del GenBank #M19921.2 (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 referencia del GenBank #M14100.1 (Malim et al, 1988)	Sitio de unión para Rev, para el empaquetamiento eficaz del vector ARN
Promotor MND (véase 4(e), arriba)	pccl-c-MNDU3c-x2 (Challita et al., 1995)	Promotor que dirige la expresión específica de las células T
Anti-BCMA02 scFv (VL-conector-VH)	Sintética	Gen terapéutico
Región bisagra y transmembrana CD8a	Número de referencia del GenBank # NM_001768 (Milone et al., 2009)	Asegura la conformación correcta del receptor de las células T
Dominio de señalización CD137 (4-1BB)	Número de referencia del GenBank # NM_001561 (Milone et al., 2009)	Asegura la funcionalidad correcta del receptor de las células T
Dominio de señalización CD3-ζ	Número de referencia del GenBank # NM_000734 (Milone et al., 2009)	Asegura la funcionalidad correcta del receptor de las células T
Región única 3' y región de repetición del VIH-1.	pNL4-3; número de referencia del GenBank #M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)	Necesario para la inserción de ADN proviral en el cromosoma

Las referencias bibliográficas son las siguientes:

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., 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 antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther 17, 1453-1464.

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

2. Nombre completo

Esta sección no es aplicable.

El donante, vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, es un organismo artificial. Este vector utiliza el promotor MND derivado del virus de la leucemia murina para mediar la expresión del receptor quimérico, que es una proteína multidominio compuesta por: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno ( $V_L$  y  $V_H$ ), el dominio bisagra  $CD8\alpha$ , un dominio transmembrana ( $CD8 TM$ ) y los dominios de señalización intracelulares coestimuladores  $CD137$  (4-1BB) y de cadena  $CD3$ -zeta. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no codifica ninguna proteína del VIH; las únicas secuencias derivadas del VIH en el transcrito son las regiones repetidas, que han sido modificadas para que se autoinactiven mediante la eliminación de secuencias de promotores/secuenciadores y las regiones atenuadas de las proteínas y del elemento que ayuda en la fabricación, empaquetamiento o transferencia del transcrito que contiene el gen terapéutico. Las secuencias adicionales se derivan 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:

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	
Grupo 2	

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

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

**E. Información sobre el organismo modificado genéticamente**

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

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

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

En bb2121, el transgén CAR insertado se integra de forma estable en el genoma de las células T del paciente. El transgén CAR insertado solo codifica los genes necesarios para la expresión del receptor de antígenos quiméricos, y carece de los genes necesarios para la replicación del VIH o su acción patógena. Además, el transgén CAR insertado tampoco tiene capacidad de replicación ni de movilización.

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, el medicamento bb2121) no se liberan en el medio ambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas. Se perfunden al paciente de quien proceden las células autólogas, y se detectan mediante PCR específica para las secuencias del VLV integradas, o mediante citometría de flujo con un anticuerpo marcado específico para el CAR anti-BCMA.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se utiliza PCR cuantitativa para medir las secuencias integradas del vector y detectar la presencia de células T transducidas. Se utiliza citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar las células que expresan el producto del gen

terapéutico (el CAR).

**F. Información sobre la liberación**

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

El medicamento bb2121 (células T transducidas) no se libera en el medio ambiente. Se administrará por vía intravenosa a sujetos participantes en los estudios bb2121 para el tratamiento del mieloma múltiple, en condiciones estrictamente controladas para el trasplante celular en el centro del estudio clínico. Las células transducidas pueden migrar a la médula ósea o permanecer en el sistema circulatorio periférico después de la infusión.

La elaboración del medicamento bb2121 se inicia con el aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en una planta de fabricación de acuerdo con las GMP vigentes en la UE, obtenidas de la recolección de la leucocitaféresis realizada en el centro del estudio clínico. Las CMSP aisladas son transportadas a una planta de fabricación de acuerdo con las GMP vigentes en los EE.UU., donde son transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 para producir el medicamento final bb2121. Cada lote de medicamento bb2121 es sometido a pruebas para garantizar su identidad y pureza antes de su distribución. Después el medicamento bb2121 se distribuye y transporta de vuelta al centro clínico en condiciones controladas, donde se almacenará antes de la infusión.

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

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

*Clínica Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII 36  
Pamplona 31008  
Navarra, España*

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

Los pacientes recibirán tratamiento en una habitación de hospital

(i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):

(ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):

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

No procede

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

No procede

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Está previsto administrar por vía intravenosa a cada paciente hasta un máximo de 450 millones de células T que contienen el gen del receptor de antígeno quimérico anti-BCMA. Se tratará hasta 103 pacientes.

b) Duración de la operación:

Solo durante la infusión (1 hora) del paciente durante el ensayo clínico.

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

El medicamento bb2121, que contiene células T transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02, se administra al sujeto por vía intravenosa bajo las condiciones controladas habituales para el trasplante celular en el centro clínico. El bb2121 será enviado al centro clínico en un contenedor validado de transporte antes de la administración programada al paciente. El medicamento debe permanecer en el contenedor de transporte hasta que el paciente esté preparado para la infusión. La conservación del medicamento en tanques de nitrógeno líquido fuera del centro es opcional, según los requisitos específicos del país. El bb2121 será descongelado en el centro y administrado al paciente mediante infusión intravenosa en el área de infusión hospitalaria. Se formará al personal apropiado del centro clínico en el manejo y administración, y en los procedimientos de descongelado y recuento de la medicación sobrante. Cualquier manipulación del medicamento bb2121 se realizará bajo el nivel apropiado de contención del riesgo biológico. Antes y durante la administración, el OMG estará confinado; no se realizará ninguna actividad en la que terceras partes, incluido el personal médico, pueda entrar en contacto directo con él. La administración de bb2121 se realizará en centros médicos especializados equipados para la administración segura de productos biológicos o celulares, y por

profesionales sanitarios experimentados, debidamente capacitados en normas de seguridad e higiene en el manejo de materiales infecciosos. El bb2121 contiene células T autólogas humanas y, por ello, los profesionales sanitarios deberán tomar precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones hemáticas. Cualquier sobrante de bb2121 parcialmente usado o sin usar (material restante en las bolsas), las bolsas, los apósitos protectores absorbentes, cualquier producto utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración intravenosa, debe ser desechado de conformidad con el protocolo de eliminación de riesgo biológico de la institución para los tejidos con patógenos de transmisión hemática o material potencialmente infeccioso del paciente. Las bolsas de transfusión y el equipo protector utilizados serán recogidos en una bolsa hermética y colocadas en un envase específico y adecuadamente etiquetado, que será después enviado a la sala de residuos de la planta de GMP. El material de desecho y los materiales contaminados serán esterilizados en autoclave.

Aparte de la limpieza y saneamiento habitual de la habitación del hospital y la eliminación de la medicación sobrante y de los materiales contaminados, no se precisa ningún tratamiento especial de la zona. Las células T humanas requieren soluciones complejas y controles físicos y ambientales para poder sobrevivir fuera del cuerpo humano. En ausencia de estos controles, las células T no sobrevivirán en el medio ambiente general.

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 existen datos relevantes pertinentes respecto a los impactos potenciales de liberaciones anteriores del bb2121 en el medio ambiente. No se ha liberado bb2121 en el medio ambiente.

En la actualidad, bb2121 es objeto de investigación en 4 estudios clínicos en curso: CRB-401, BB2121-MM-001, LTF-305 y GC-LTFU-001. Tras la finalización o interrupción de su participación en los estudios CRB-401 o BB2121-MM-001, se invita a los sujetos que han recibido la infusión de bb2121 en dichos estudios a que participen en los estudios LTF-305 o GC-LTFU-001, donde los sujetos son objeto de seguimiento durante un periodo de hasta 15 años tras la infusión. Los análisis iniciales de la seguridad y la eficacia de bb2121 en el estudio CRB-401 ya han sido publicados (Raje, 2018).

Referencias bibliográficas:

Raje N, Berdeja J, Lin Y, Munshi N, Siegel D, Liedtke M, et al. bb2121 Anti-BCMA CAR T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results From a Multicenter Phase I Study. Presentación oral en: 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2018; Chicago, IL, USA. Abstract núm. 8007

**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 organismo diana es el paciente receptor autólogo. Las células T autólogas transducidas que constituyen el medicamento bb2121 no se liberan en el medio ambiente.

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 contiene células T autólogas transducidas con el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 que codifica un gen receptor de células T quimérico anti-BCMA. Tras la infusión del paciente, las células pueden migrar a la médula ósea o permanecer en la circulación. Se prevé que 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 el medio fuera del organismo del paciente.

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

La posible interacción con otros organismos extraños como el VIH presente en los pacientes es extremadamente escasa ya que ningún paciente VIH+ se expone a bb2121. Los sujetos son examinados antes de ser incluidos en el ensayo clínico bb2121 en curso. No se elabora ningún medicamento bb2121 a partir de sujetos VIH positivos, eliminado así la posibilidad de recombinación del VLV con el VIH. Las células transducidas no son viables fuera del organismo de los sujetos tratados. El desprendimiento del virus es imposible debido al uso de un VLV incompetente para replicarse. La administración del producto OMG a una persona inmunocompetente deriva en el rechazo de las células OMG. En conclusión, no está prevista ninguna interacción entre bb2121 y otros organismos en el medio ambiente.

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

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

Especifíquese:

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

No existe ninguna posibilidad de diseminar bb2121 desde el centro del estudio clínico a ningún otro ecosistema. Todos los residuos clínicos son destruidos de conformidad con los protocolos del hospital para la eliminación de los residuos biológicos peligrosos.

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

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>El medicamento bb2121 se elabora con un vector incompetente para replicarse que inserta de forma estable el ADN proviral que codifica el receptor de antígenos quiméricos en el genoma de las células T autólogas. Ni el fragmento de inserción ni el vector son capaces de replicarse. Por tanto, no se prevé la transferencia genética a otros organismos imprevistos y es extremadamente improbable por los siguientes motivos:</p> <p>1) Los riesgos potenciales para el sujeto tratado incluyen el riesgo teórico de generación de un lentivirus competente para la replicación (RCL). Sin embargo, es importante destacar que todos los genes virales responsables de la acción patógena y la replicación del VIH han sido eliminados de la secuencia proviral y sustituidos por un gen terapéutico humano, por lo que el riesgo de RCL se convierte en insignificante. Ninguna partícula vírica nueva puede ser ensamblada ni desprendida 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.</p>
--



2) Ningún paciente VIH+ se expone a bb2121.

Los sujetos se someten a un cribado previo a su aceptación en el ensayo clínico bb2121 actual. No se elabora ningún medicamento bb2121 a partir de sujetos VIH positivos, eliminado así la posibilidad de recombinación del VLV con el VIH.

b) De otros organismos al OMG:

La presencia del medicamento bb2121 en el sujeto se manifestará como células T diferenciadas. Aunque siempre es posible que las personas se infecten con otros organismos, se descarta la existencia de un riesgo adicional para el sujeto ya que el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 no codifica ningún gen vírico ni patógeno. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 es un vector lentiviral autoinactivado.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez que el medicamento bb2121 se ha creado, no se prevé ninguna otra transferencia génica.

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 procede.

## H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la infusión en un sujeto, las células T CAR-positivas serán detectadas utilizando métodos citométricos para la identificación y cuantificación del tipo de célula terapéutica, con un anticuerpo marcado específico para el CAR anti-BCMA.

Después de la fabricación, el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se mide con técnicas de citocultivo 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 en el medio 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 en el medio ambiente.

Además, la administración del medicamento OMG a personas inmunocompetentes que no son pacientes autólogos deriva en un rechazo inmunológico 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 en el medio ambiente.

Además, el medicamento bb2121 (células T autólogas CAR) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento de los pacientes durante los 5 años siguientes después de que el último sujeto haya recibido la primera infusión bb2121.

La toxicidad a largo plazo de bb2121 y la seguridad del vector viral, así como el estado de la enfermedad (en pacientes que no han experimentado progresión), el estado de supervivencia y las terapias anti-MM posteriores continuarán siendo objeto de seguimiento utilizando un protocolo de seguimiento a largo plazo (LTFU) separado durante los 15 años siguientes tras la última infusión de bb2121 siguiendo las directrices de la autoridad competente.

6. Frecuencia del seguimiento

La frecuencia del seguimiento será en el momento basal, en los días 1-15, 18, 22, 25, después mensualmente hasta llegar al mes 24 tras la infusión, y a partir de entonces cada 3 meses para los sujetos que no han experimentado progresión y hasta su progresión (período de seguimiento postratamiento) y cada 6 meses para los sujetos que han experimentado progresión (seguimiento de supervivencia).

## **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 en el medio ambiente. Se administra en el sujeto por vía intravenosa en condiciones controladas habituales para el trasplante celular en el centro clínico.

Todos los residuos clínicos se destruyen conforme a los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos biológicos peligrosos.

Todos los desechos de fabricación se destruyen conforme a los procedimientos de la planta de fabricación para la eliminación de residuos biológicos peligrosos. El medicamento bb2121 y el vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se fabrican fuera de la UE.

### **2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

El medicamento bb2121 no se libera en el medio ambiente. El bb2121 se administra por infusión intravenosa en el paciente como una sola dosis de tratamiento terapéutico.

### **3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos**

Los residuos producidos tras el tratamiento de pacientes con el medicamento bb2121 son mínimos y principalmente consisten en células residuales que permanecen en la bolsa de infusión.

Todos los desechos se destruyen conforme a los procedimientos del hospital o de la planta de fabricación para la eliminación de residuos biológicos peligrosos tras una desinfección adecuada.

### **3(b) Tratamiento de residuos**

Todos los desechos se destruyen conforme a los procedimientos del hospital o de la planta de fabricación para la eliminación de residuos biológicos peligrosos.

## **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 medicamento bb2121 no es viable en el medio ambiente fuera del organismo del paciente que ha recibido el tratamiento. Es imposible que el medicamento se disemine en el medio ambiente. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se utiliza para transducir *ex vivo* células T autólogas en el centro controlado y aislado del laboratorio de fabricación. Se degrada rápidamente en el medio ambiente.

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

En caso de derrame accidental del medicamento bb2121, la descontaminación se realizará conforme a los procedimientos hospitalarios de manipulación de derrames, tales como llevar equipo de protección personal, cubrir el derrame con un material absorbente, aplicar el desinfectante autorizado por el hospital durante el tiempo de contacto adecuado y eliminar los residuos como residuos biológicos peligrosos.

El equipo de estudio del centro, en su condición de participante en la administración del medicamento, estará debidamente capacitado en los requisitos del estudio y los procedimientos hospitalarios.

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 habrá plantas, animales ni tierra en la planta de fabricación ni en la unidad de trasplante donde el medicamento bb2121 se administre al paciente.

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 codifican ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del organismo de los sujetos tratados. El vector lentiviral del CAR anti-BCMA02 se degrada rápidamente en el medio ambiente. La administración del producto OMG a una persona inmunocompetente deriva en el rechazo de las células OMG. Por tanto, no se prevé ningún efecto no deseable.