

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

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/20/20
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	01/09/2020
d) Título del proyecto:	Ensayo exploratorio de fase 1/2 para determinar la dosis recomendada para la fase 2 (DRF2), la seguridad y la eficacia preliminar de las combinaciones de bb2121 (ide-cel) en sujetos con mieloma múltiple recidivante/refractario (KarMMA-7)
e) Período propuesto para la liberación:	Enero de 2021 a marzo de 2023

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: El promotor del estudio KarMMA-7 es Celgene Corporation.

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 especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

El OMG, denominado ide-cel (bb2121), consiste en una población de linfocitos T autólogos de *Homo Sapiens* transducidos con el vector lentiviral (VLV) CAR anti-BCMA02, el cual codifica un receptor de antígenos quiméricos (CAR) que actúa de forma selectiva sobre el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) humano.

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

El transgén del CAR insertado se integra de modo estable en el genoma de los linfocitos T del paciente. El VLV codifica únicamente los genes necesarios para la expresión del receptor de antígenos quiméricos y carece de los genes que se requieren para la replicación o la patogenicidad del VIH.

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

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 n.º 4004, n.º 5221 (bis), n.º 5549, n.º 5547, DUO n.º 5622, n.º 5403, DUO n.º 7745

- Estado miembro de la notificación: ES
- Número de la notificación: B/ES/17/18, B/ES/18/26, B/ES/18/30

- Estado miembro de la notificación: DE
- Número de la notificación: B/DE/19/PEI3673, B/DE/19/PEI3525, B/DE/17/PEI3269

- Estado miembro de la notificación: IT
- Número de la notificación: BG/IC/Op2/18/001 y BO/IC/Imp2/18/002, BO/IC/Op2/18/003, BO/IC/Op2/19/004, TO/IC/Op2/19/011

- Estado miembro de la notificación: BE
- Número de la notificación: SBB 219 2017/0768, SBB219.2018/1016R

- Estado miembro de la notificación: GB
- Número de la notificación: EudraCT n.º 2018-000264-28 CHG:0046, EudraCT 2018-001023-38

- Estado miembro de la notificación: NL
- Número de la notificación: B/NL/19/005

- Estado miembro de la notificación: SE
- Número de la notificación: bb2121-MM-003, EudraCT 2018-001023-38

- Estado miembro de la notificación: NO
- Número de la notificación: 18/30232-23

Utilice los siguientes códigos de país:

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

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos, Canadá, Japón
- Número de la notificación: Protocolo de NIH n.º 1507-1443

- Estado miembro de la notificación: Suiza
- Número de la notificación: 2020GT3005

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

No se prevé ningún impacto ambiental por la administración del producto farmacéutico bb2121 a los sujetos del ensayo clínico KarMMa-7. El producto farmacéutico bb2121 se suministra al centro clínico para su perfusión por vía

intravenosa en el paciente. Por consiguiente, no se prevé un impacto ambiental, dado que la liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a la administración en pacientes dentro de un entorno hospitalario y no alcanzará el medio ambiente en gran medida. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables en medios fuera del paciente. No es posible una propagación viral, puesto que se emplea un VLV sin capacidad de replicación.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H. sapiens</i>
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: No procede
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: Ser humano

3. Distribución geográfica del organismo

La siguiente información se proporciona en relación con el paciente como organismo parental.

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>	Los puntos siguientes no se aplican a células humanas
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>
Macronésico	<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"/> se aplica a células humanas
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> se aplica a células humanas

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinare de plantas	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense): No se aplica a células humanas.	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	

No procede. El bb2121 es una población de linfocitos T humanos destinados al uso autólogo. La población inicial de células mononucleares de sangre periférica (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC) se obtuvo del sujeto mediante aféresis, seguido de la elaboración de bb2121 y la perfusión en el mismo sujeto.

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) cuantitativa y técnicas habituales para el análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo).

5. b) Técnicas de identificación

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

No

El organismo receptor es *Homo sapiens*.

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

El organismo receptor es *Homo sapiens*.

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

El OMG se deriva de linfocitos T autólogos aislados a partir de la sangre periférica de los pacientes con mieloma múltiple. Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patógenas, y tampoco pueden persistir o replicarse en el medio ambiente ni en otros organismos. Los pacientes se evalúan para detectar el VIH durante la selección y se excluyen del ensayo clínico si tienen resultado positivo.

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 proporcionada en este apartado está relacionada con los linfocitos T autólogos que están modificados genéticamente 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)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El objetivo de la modificación genética es agregar una o más copias del gen para un receptor de antígenos quiméricos específico del BCMA (CAR; el “gen terapéutico”) a los linfocitos T autólogos mediante transducción. In vivo, las células transducidas expresarán el gen terapéutico y serán capaces de reconocer y responder al BCMA que se encuentra sobre la superficie de linfocitos B. El BCMA se expresa sistemáticamente sobre las células plasmáticas y las células de mieloma provenientes de los pacientes con mieloma múltiple. Se prevé que la presencia de linfocitos T capaces de reconocer linfocitos B que expresan el BCMA reduzca la carga tumoral y mejore la supervivencia general de los pacientes tratados, gracias a la activación de los linfocitos 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):	
b) Identidad del vector:	
El vector lentiviral (VLV) CAR anti-BCMA02 es un VLV recombinante, con replicación defectuosa, autoinactivador (<i>self-inactivating</i> , SIN), basado en el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y que codifica un CAR específico del BCMA.	
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 CAR anti-BCMA02 no es capaz de replicarse y tampoco codifica genes patógenos.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
El producto génico terapéutico (receptor de linfocitos 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 genes de resistencia a antibióticos presentes en el vector lentiviral CAR anti-BCMA02.	

e) Fragmentos constituyentes del vector

El producto génico terapéutico CAR anti-BCMA02 es un receptor quimérico, una proteína multidominio conformada por el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno (V_L y V_H), el dominio de la bisagra $CD8\alpha$, un dominio transmembranario ($CD8\ TM$), y los dominios de señalización intracelular $CD137$ coestimulador (4-1BB) y cadena $CD3zeta$. Está compuesto por un fragmento variable monocatenario (*single chain variable fragment*, scFv) anti-BCMA02 unido operablemente con los dominios de señalización de linfocitos T mediante una región $CD8\alpha$ transmembranaria y de bisagra truncada. El scFv se construyó conectando los fragmentos variables pesados y ligeros de un clon del anticuerpo anti-BCMA fusionado con una secuencia conectora flexible corta. Los dominios de señalización de linfocitos T incluyen endodominios provenientes de $CD3-\zeta$, un componente del complejo del receptor de linfocitos T, y de $CD137$ (4-1BB). El gen CAR anti-BCMA02 está bajo el control transcripcional del promotor (MND) potenciador del virus del sarcoma mieloproliferativo, con la región de control negativo eliminada y el sitio de unión al cebador dl587rev sustituido. Un péptido señal $CD8\alpha$ aminoterminal desplaza el CAR anti-BCMA02 hacia la superficie de un linfocito T modificado genéticamente. Los linfocitos T modificados genéticamente con la molécula del CAR anti-BCMA02 obtienen capacidad de reconocimiento y función citolítica contra las células que expresan el BCMA, incluidos el mieloma múltiple y algunos tumores linfomatosos.

A continuación, se muestra un esquema del CAR anti-BCMA.

Receptor del antígeno quimérico anti-BCMA



Abreviaturas: V_L , dominio variable de cadena ligera; V_H , dominio variable de 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 B.3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección

v) otros, (especificarse)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Esto se resume a continuación en el punto 6(c).

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

Esto se resume a continuación en el punto 6(c).

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

La siguiente tabla proporciona la composición del fragmento de inserción, y la fuente de cada parte constitutiva clave y su función. El fragmento de inserción también incluye secuencias conectoras no funcionales sintéticas para asegurar la funcionalidad del fragmento de inserción.

No se codifican genes funcionales del VIH en el fragmento de inserción del producto farmacéutico CAR anti BCMA02 (bb2121). El fragmento de inserción codifica secuencias necesarias para la expresión y producción del gen del CAR terapéutico. Las secuencias del VIH que se conservan son necesarias para el empaquetamiento y envío del fragmento de inserción. El fragmento de inserción carece de función de replicación y no codifica genes patógenos. Las secuencias adicionales derivan de genes humanos que codifican componentes del receptor de linfocitos T. Se evalúan tanto el vector lentiviral CAR anti BCMA02 como el producto farmacéutico bb2121 para asegurar la ausencia de un vector lentiviral con capacidad de replicación.

Elemento	Función
5'LTR: Región en 3' exclusiva con delección SIN del VIH-1, región de repeticiones, PBS en región 5' exclusiva y secuencias de empaquetamiento Ψ	Necesario para la inserción del ADN proviral en el cromosoma
Tracto de polipurina central (cPPT) del VIH-1	Necesaria para la transcripción inversa
Elemento de respuesta al Rev (RRE) en la región env del VIH-1	Sitio de unión para Rev, para el empaquetamiento eficiente y estabilización del vector ARN
Promotor MNDU3	Promotor que induce la expresión del gen CAR
scFv anti-BCMA02 (VL-conector-VH)	Reconoce el antígeno BCMA en células tumorales
Bisagra CD8 α y región transmembranaria	Garantiza la localización de la superficie de los linfocitos T
Dominio de señalización CD137 (4-1BB)	Garantiza la función correcta del receptor de linfocitos T

Dominio de señalización CD3-ζ	Garantiza la función correcta del receptor de linfocitos T
3'LTR: Región en 3' exclusiva del VIH-1 con delección SIN, región de repeticiones, y región 5' exclusiva.	Necesario para la inserción del ADN proviral en el cromosoma

Las referencias 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., 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	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input checked="" type="checkbox"/>
- Otros especifíquense):	
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

Este apartado no procede.

El donante, el vector lentiviral CAR anti-BCMA02, es un organismo artificial. Este vector utiliza el promotor MND derivado del virus de la leucemia murina para impulsar la expresión del receptor quimérico, una proteína multidominio conformada por el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno (V_L y V_H), el dominio de la bisagra $CD8\alpha$, un dominio transmembranario (CD8 TM), y los dominios de señalización intracelular CD137 coestimulador (4-1BB) y CD3-cadena ζ . El vector lentiviral CAR anti-BCMA02 no codifica ninguna proteína del VIH; las únicas secuencias derivadas del VIH presentes en el transcrito son las regiones de repeticiones que se han hecho autoinactivadoras mediante la eliminación de las secuencias del promotor/potenciador, y las regiones atenuadas de las proteínas y el elemento que ayudan en la producción, el empaquetamiento o la transferencia del transcrito que contiene el gen terapéutico. Las secuencias adicionales derivan de genes humanos que codifican componentes del receptor de linfocitos 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 No No se sabe

Especifíquese

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí No No se sabe

Especifíquese:

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí No No se sabe

Especifíquese:

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí No No se sabe

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

En el bb2121, el transgén del CAR insertado se integra de modo estable al genoma de los linfocitos T del paciente. El transgén del CAR insertado codifica únicamente los genes necesarios para la expresión del receptor de antígenos quiméricos, y carece de los genes que se requieren para la replicación o la patogenicidad del VIH. Asimismo, el transgén del CAR insertado no tiene capacidad de replicación ni 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"/>
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<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:

Las células transducidas con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 (es decir, el producto farmacéutico bb2121) no se liberan al medio ambiente, y tampoco son estables en condiciones ambientales no controladas.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se emplea PCR cuantitativa para medir las secuencias del vector integradas y detectar la presencia de linfocitos T transducidos. Se emplea citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar 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)

El producto farmacéutico bb2121 (linfocitos T transducidos) no se libera al medio ambiente. Se administrará por vía intravenosa a los sujetos inscritos en los estudios del bb2121, como tratamiento del mieloma múltiple en condiciones altamente controladas para el trasplante de células en el centro del estudio clínico. Las células transducidas pueden migrar hacia la médula ósea o pueden permanecer en la circulación periférica con posterioridad a la perfusión.

El producto farmacéutico bb2121 comienza con el aislamiento de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en un establecimiento de elaboración sujeto a las buenas prácticas de fabricación actuales (BPFa) en la UE; las PBMC se obtienen del paciente mediante leucaféresis, que se efectúa en el centro del estudio clínico. Las PBMC aisladas se transportan a un establecimiento de elaboración BPFa en los EE. UU., donde se transducen con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 para generar el producto farmacéutico bb2121 final. Se evalúa cada lote de producto farmacéutico bb2121 para asegurar su identidad y pureza antes de la liberación. Luego, el producto farmacéutico bb2121 se libera y transporta de vuelta al centro clínico en condiciones controladas, donde se conserva antes de la perfusión.

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 Universitaria de Navarra AVDA PIO XII 36 Pamplona, Navarra, 31008

- Hospital Universitario de Salamanca Paseo San Vicente 58-182 Salamanca 37007

<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>Los pacientes recibirán el tratamiento en una sala hospitalaria.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p>
<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>Se prevé que se administrarán hasta 450 millones de linfocitos T que contienen el gen para el receptor del antígeno quimérico anti-BCMA por vía intravenosa a cada paciente como dosis única. Aproximadamente se incluirán 334 pacientes y 239 recibirán la perfusión de tratamiento con bb2121 en este estudio.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>Solo durante la perfusión (no más de 1 hora) al paciente durante el ensayo clínico. Si se ha recibido más de una bolsa de perfusión para administrar, la perfusión será de una bolsa cada vez durante no más de 1 hora cada bolsa.</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 producto farmacéutico bb2121 que contiene linfocitos T transducidos con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 se administra por vía intravenosa al sujeto en las condiciones controladas habituales para el trasplante de células en el centro clínico. El bb2121 se enviará al centro clínico en un recipiente validado para su traslado antes de la administración programada para el paciente. El almacenamiento del producto en los tanques de nitrógeno líquido del centro es opcional, de acuerdo con los requisitos específicos de cada país. El bb2121 se descongelará en el centro y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa en un área del hospital destinada a perfusiones. El personal correspondiente del centro clínico recibirá capacitación sobre los procedimientos de manipulación, administración, descongelación y contabilización del producto.</p> <p>Todas las manipulaciones del producto farmacéutico bb2121 se llevarán a cabo de acuerdo con los requerimientos de nivel 2 de bioseguridad (Biosafety Level 2 o BSL2), tal y como se describe en el Manual de bioseguridad de laboratorio de la Organización Mundial de la Salud y la última edición sobre Bioseguridad de los laboratorios microbiológicos y biomédicos publicada por el departamento de "Health and Human Services" de EE.UU. Antes y durante la administración, se procura la contención del OMG; no habrá actividades por las que terceros puedan entrar en contacto directo con el OMG, incluido el personal médico. La administración de bb2121 se realizará en centros médicos especializados equipados para la administración segura de productos biológicos o celulares, y</p>

estará a cargo de profesionales de la salud experimentados, adecuadamente capacitados en procedimientos de higiene y en normas sobre seguridad y manipulación de materiales infecciosos. El bb2121 contiene linfocitos T humanos autólogos y, por lo tanto, los profesionales de la salud deben implementar medidas de precaución universales para prevenir la transmisión de infecciones de transmisión sanguínea. Todo el bb2121 utilizado parcialmente o no utilizado (material que queda en las bolsas), las bolsas, las almohadillas de barrera absorbentes, todos los suministros empleados en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración IV, deben desecharse de conformidad con la política dispuesta por la institución en cuanto a la eliminación de residuos biopeligrosos o residuos biológicos peligrosos, como tejidos con patógenos de transmisión sanguínea o material potencialmente infeccioso del paciente. Las bolsas de transfusión y los equipos protectores usados se recogerán en una bolsa sellable que se colocará en un recipiente destinado exclusivamente a ese fin y correctamente rotulado; dicho recipiente se enviará luego a la sala de residuos del establecimiento de NCF. Los residuos y material contaminado se eliminarán como residuos biopeligrosos o residuos biológicos peligrosos de acuerdo a los procedimientos de los centros que participan en el ensayo.

Aparte de la limpieza e higiene habituales de la sala hospitalaria y la eliminación de residuos del producto y materiales contaminados, no es necesario ningún tratamiento particular del lugar. A fin de sobrevivir fuera del cuerpo humano, los linfocitos T humanos requieren soluciones complejas, además de controles ambientales y físicos. Sin estos controles en el medio ambiente general, los linfocitos T no sobrevivirán.

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 hay datos relevantes aplicables acerca de los posibles impactos ambientales por las liberaciones anteriores efectuadas con el bb2121. No se ha liberado bb2121 al medio ambiente.

Los análisis iniciales de la seguridad y eficacia de ide-cel (también conocido como bb2121) del estudio CRB-401 están publicados (Raje, 2018). En la actualidad, bb2121 se está investigando en los estudios clínicos en curso CRB-401, BB2121-MM-001, BB2121-MM-002, BB2121-MM-003, BB2121-MM004, LTF-305, GC-LTFU-001 y BB212-EAP001 (FSA: 4Q-2020). Después de completar o retirarse de los estudios CRB-401, BB2121-MM-001, BB2121-MM-002, BB212-MM-003, BB212-MM004 o BB212-EAP001, se solicitará a los pacientes que han recibido la perfusión de bb2121 que se inscriban en los estudios LTF-305 o GC-LTFU-001, donde se realiza un seguimiento a los pacientes durante un período de 15 años después de la perfusión.

Referencia:

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. Oral Presented at: 2018 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2018;Chicago, IL, USA. Abstract No. 8007

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

El organismo diana es el paciente autólogo receptor. Los linfocitos T autólogos transducidos que conforman el bb2121 no se liberan al medio ambiente.

1. Nombre del organismo diana (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 producto farmacéutico bb2121 contiene linfocitos T autólogos transducidos con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 que codifica un gen del receptor de linfocitos T anti-BCMA quimérico. Tras la perfusión al paciente, las células pueden migrar hacia la médula ósea o permanecer en la circulación. Se prevé que el bb2121 tendrá un efecto terapéutico en los pacientes con mieloma múltiple que expresa el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA). Las células transducidas no son viables en medios fuera del sujeto.

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

La posibilidad de interacciones con otros organismos extraños, como el VIH presente en los pacientes, es extremadamente baja, ya que no se exponen pacientes VIH+ al bb2121. Los sujetos se someten a un proceso de selección antes de ser aceptados en el actual estudio clínico del bb2121. Ningún producto bb2121 se elabora a partir de sujetos VIH-positivos; en consecuencia, se elimina la posibilidad de recombinación del VLV con el VIH. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. No es posible una propagación viral, puesto que se emplea un VLV sin capacidad de replicación. La

administración del producto OMG en personas inmunocompetentes ocasiona el rechazo de las células del OMG. En resumen, no se prevén interacciones entre el bb2121 y otros organismos en el medio.

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 hay posibilidad de diseminación del bb2121 desde el centro del estudio clínico hacia ningún otro ecosistema. Todos los residuos clínicos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos con riesgo biológico.

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. Este apartado 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 producto farmacéutico bb2121 se elabora con un vector sin capacidad de replicación que se inserta de modo estable en el ADN proviral que codifica el receptor de antígenos quiméricos en el genoma de los linfocitos T autólogos. El transgén del CAR anti-BCMA02 no tiene capacidad de movilización ni amplificación. Por lo tanto, no se prevé que se produzca transferencia génica a organismos no destinatarios, y la probabilidad es extremadamente baja por los

siguientes motivos:

- 1) Los posibles riesgos para el sujeto tratado incluyen el riesgo teórico de generar un lentivirus con capacidad de replicación (*replication competent lentivirus*, RCL). Sin embargo, es importante destacar que todos los genes virales responsables de la patogenia y la replicación del VIH se han eliminado de la secuencia proviral, y se reemplazaron con un gen terapéutico humano, por lo que el riesgo de RCL es insignificante. No se pueden ensamblar nuevas partículas virales ni desprenderse de la célula hospedadora final debido a que esta forma proviral carece de todas las proteínas complementarias que confieren infectividad y potencial replicativo al lentivirus.
- 2) No hay pacientes VIH+ expuestos al bb2121.

Los sujetos se someten a un proceso de selección antes de ser aceptados en el actual estudio clínico del bb2121. Ningún producto bb2121 se elabora a partir de sujetos VIH-positivos; en consecuencia, se elimina la posibilidad de que las secuencias provirales insertadas se recombinen con el VIH.

b) De otros organismos al OMG:

El producto farmacéutico bb2121 existirá en forma de linfocitos T diferenciados en el sujeto. Si bien siempre es posible que los sujetos humanos estén infectados con otros organismos, no hay un riesgo adicional para el sujeto, ya que el OMG no codifica ningún gen viral o patógeno.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez creado el producto farmacéutico bb2121, no se prevé que haya una transferencia génica ulterior.

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 su perfusión al sujeto, los linfocitos T positivos para CAR se detectarán usando un método de PCR para cuantificar el transgén del CAR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede. El producto farmacéutico bb2121 no se libera al medio ambiente.

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

No procede. El producto farmacéutico bb2121 no se libera al medio ambiente.

No procede. Además, la administración del producto OMG en un sujeto humano inmunocompetente que no sea el paciente autólogo provoca un rechazo inmunomediado de las células del OMG.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede. El producto farmacéutico bb2121 no se libera al medio ambiente. Además, el producto farmacéutico bb2121 (linfocitos T CAR autólogos) no tiene capacidad de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Todos los sujetos que reciban bb2121 serán supervisados hasta la progresión de la enfermedad o su retirada del consentimiento. A continuación, se hará un seguimiento de los sujetos en el Seguimiento de la supervivencia para detectar toxicidades diferidas relacionadas con bb2121, la seguridad relacionada con el vector viral, el estado de la enfermedad, la supervivencia, los tratamientos posteriores para el mieloma, incluida la fecha posterior de progresión y la aparición de segundos tumores malignos primarios (SPM), cada 3 meses hasta el final del ensayo (2 años después de que el último sujeto haya recibido el primer agente de combinación en la cohorte respectiva). Posteriormente, se solicitará a los sujetos que se inscriban en un protocolo aparte para un seguimiento a largo plazo (GC-LTFU-001) durante un total de 15 años después de la última perfusión del producto farmacéutico.

6. Frecuencia del seguimiento

El Investigador registrará todos los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves desde el momento de la firma del consentimiento informado por el sujeto durante un mínimo de 6 meses después de la perfusión de bb2121 (hasta el M6) o hasta 28 días después de la suspensión del tratamiento, lo que ocurra más tarde.

Las muestras para el control de los RCL periféricos se obtendrán por leucaféresis en los M4, M7, M13, M25 y luego cada 12 meses hasta los 24 meses posteriores a la perfusión, siguiendo el mismo esquema que durante el período de tratamiento para los sujetos que no hayan presentado progresión (período de seguimiento posterior al tratamiento), y cada tres meses para los sujetos que hayan presentado progresión (seguimiento de la supervivencia).

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El producto farmacéutico bb2121 (linfocitos T transducidos) no se libera al medio ambiente. Se administra por vía intravenosa al sujeto en las condiciones controladas habituales para el trasplante de células en el centro clínico.

Todos los residuos clínicos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital para la eliminación de desechos biológicos peligrosos.

Todos los residuos de la elaboración se destruyen de acuerdo con los procedimientos del establecimiento de elaboración para la eliminación de desechos biológicos peligrosos. El producto farmacéutico bb2121 y el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 se elaboran fuera de la UE.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

El producto farmacéutico bb2121 no se libera al medio ambiente. El bb2121 se perfunde en el paciente como tratamiento terapéutico de una sola administración.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos generados después del tratamiento de los pacientes con el producto farmacéutico bb2121 son mínimos y consisten principalmente en células residuales que quedan en la bolsa de perfusión.

Todos los residuos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital o del establecimiento de elaboración para la eliminación de desechos biológicos peligrosos después de una desinfección adecuada.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital o del establecimiento de elaboración para la eliminación de desechos 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 bb2121 (producto farmacéutico) no es viable en el medio externo al cuerpo del paciente tratado. No es posible que el producto farmacéutico se disemine en el medio ambiente. El vector lentiviral CAR anti-BCMA02 se utiliza para transducir ex vivo los linfocitos T autólogos en el entorno de un laboratorio de elaboración controlado y aislado. Se degrada con rapidez 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 bb2121 (producto farmacéutico), se efectúa la descontaminación de acuerdo con los procedimientos del hospital en cuanto a derrames, como usar equipo protector personal, cubrir el derrame con material absorbente, aplicar el desinfectante aprobado por el hospital y dejarlo actuar el tiempo de contacto que corresponda, y desechar los residuos como riesgos biológicos. El equipo del estudio en el centro, que intervendrá en la administración del producto farmacéutico del estudio, recibirá una capacitación exhaustiva 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

No habrá plantas, animales ni suelos en el establecimiento de elaboración o la

unidad de trasplantes donde se administre el bb2121 al sujeto.

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

El producto farmacéutico bb2121 (células transducidas) y el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 no codifican genes patógenos. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral CAR anti-BCMA02 se degrada con rapidez en el medio ambiente. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes ocasiona el rechazo de las células del OMG. Por lo tanto, no se prevén efectos indeseados.