

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/24/01
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	18 de enero de 2024
d) Título del proyecto:	Estudio fase I, multicéntrico, de brazo único, de aumento escalonado de la dosis de CC-97540 (BMS-986353), células T con receptor de antigénico quimérico (CAR-T) NEX-T dirigidas frente a CD19, para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en participantes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) o formas progresivas de esclerosis múltiple (EMP), número de ensayo CA061-1006
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 01 abril 2024 hasta 27 mayo 2027

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, Estados Unidos
-------------------------------------	---

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)

El OMG CC-97540 (también conocido como BMS-986353) consiste en linfocitos T autólogos de *Homo sapiens* transducidos con un vector lentiviral (VLV) que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 dirigido contra las células que expresan CD19. CC-97540 es un constructo de linfocitos CAR T de segunda generación compuesto de linfocitos T CD3+ autólogos que expresan un CAR específico de CD19 consistente en una secuencia de dominio de unión del fragmento variable de cadena única (scFv) aislado de una línea celular de hibridoma murino específico de CD19 (FMC63), fusionada en secuencia con la bisagra de IgG4, la proteína transmembrana CD28 y los dominios de señalización 4-1BB y cadena CD3ζ (zeta). También se coexpresa un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado (EGFRt) no funcional con el CAR específico de CD19 mediante un péptido autoescindido.

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

Las secuencias que codifican el CAR dirigido a CD19 y el EGFRt se introducen en los linfocitos T mediante la transducción *ex vivo* con un vector lentoviral autoinactivado (AIN) incompetente para la replicación, de tercera generación. Debido a la integración del vector viral en el genoma del huésped, estas secuencias estarán presentes como una parte estable integral del ADN del huésped en linfocitos T transducidos durante el tiempo que las células persistan después de la perfusión. El VLV está diseñado de manera que codifica solo genes necesarios para la expresión del CAR y el EGFRt y carece de los genes necesarios para la replicación del VIH o su patogenicidad.

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

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

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: BE
- Número de la notificación: SBB219.2023/0797R (EUCT: 2023-503823-24-00)

- Estado miembro de la notificación: ES
- Número de la notificación: B/ES/23/17

- Estado miembro de la notificación: FR
- Número de la notificación: 12925443 (EUCT: 2023-503823-24-00)

- Estado miembro de la notificación: IT
- Número de la notificación: RM/IC/Op1/23/004, MI/IC/Op1/23/009

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"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado miembro de la notificación: EE. UU.; Canadá - Número de la notificación: EE. UU.; INDs 019292, 029373, y 029927; Canadá: NSN 20512 	

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

No se espera ningún impacto ambiental por la administración del medicamento CC-97540 a sujetos en este ensayo clínico. El medicamento CC-97540 se suministrará al centro clínico para perfusión en el paciente a través de la vía intravenosa. Así pues, no se espera impacto ambiental ya que la liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a la administración al paciente en un entorno hospitalario y no llegará al medio ambiente en su conjunto. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables en ambientes fuera del paciente. Es altamente improbable la persistencia y replicación virales en el ambiente debido a que se trata de un VLV incompetente para la 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"/> Linfocitos T (humanos) autólogos
- 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 aplicable
v) Cepa: No aplicable
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No aplicable
vii) Nombre vulgar: Linfocitos T, células T, humanos

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: SÍ <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: i) Sí <input type="checkbox"/> Las siguientes preguntas no 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"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	
iii) No se sabe	
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> no aplicable a los seres humanos
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> no aplicable a los seres humanos

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): no aplicable a las células humanas	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
No aplicable. CC-97540 es una población de linfocitos T humanos pensada para uso autólogo. La población de partida de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) se obtuvo mediante aféresis del paciente, seguida por la fabricación de CC-97540 y la perfusión al mismo paciente.	

5. a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo)

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas comunes de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo)

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Los linfocitos T humanos no se clasifican bajo las reglas existentes de la Comunidad.
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
El OMG se obtiene de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) o formas progresivas de esclerosis múltiple (EMP). Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patogénicas y no pueden persistir ni replicarse en el ambiente u otros organismos.		
Se estudiará a los pacientes en cuanto a VIH, HTLV, VHB y VHC antes de la donación de la sangre y se les excluirá del estudio clínico si dan resultado positivo.		
El material de origen de la leucoféresis de sangre autóloga está controlado en cuanto a agentes adventicios virales según las orientaciones específicas del país.		

8. Información sobre reproducción

No aplicable para linfocitos T humanos modificados genéticamente en el receptor.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:	
c) Modo de reproducción	
Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>

d) Factores que afectan a la reproducción:

9. Capacidad de supervivencia

No aplicable. Los linfocitos T humanos modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el ambiente.

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

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, ambientales y controles físicos, como medios especiales, temperatura y CO₂, para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles y en el ambiente general, los linfocitos T humanos no sobreviven.

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos sólo se pueden transmitir entre personas mediante perfusión o inyección. No hay mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano; por tanto, no se espera diseminación en el ambiente.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Si los linfocitos T humanos se perfundieran o inyectaran a una persona distinta del donante (paciente autólogo), se espera que el sistema inmunitario del receptor elimine las células.

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)

La modificación genética específica del organismo receptor o parental no se ha notificado nunca para su liberación en el país donde se realiza la notificación.

C. Información sobre la modificación genética

La información facilitada en esta sección está relacionada con los linfocitos T autólogos que se han modificado genéticamente mediante transducción con el vector lentiviral CAR Anti-CD19.

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

La transducción lentiviral <i>ex vivo</i> de linfocitos T CD3+ autólogos purificados conduce a la integración del transgén en el genoma del huésped, dando lugar a la expresión de CAR específico anti CD19 y EGFRt en la superficie de los linfocitos T. El CAR específico anti-CD19 consta de un dominio de unión a scFv obtenido del AcM murino FMC62 específico de CD19 fusionado con la bisagra de IgG4, la transmembrana CD28 y los dominios de señalización 4-1BB y cadena CD3 ζ . Se espera que las células CAR T CC-97540 reconozcan y causen la lisis de las células que expresan CD19. La proteína de la superficie celular EGFRt no funcional coexpresada podría servir como identificación de las células transducidas.
--

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):	
<p>b) Identidad del vector:</p> <p>El vector v20006 es un vector lentiviral autoinactivado (AIN), incompetente para la replicación, de tercera generación obtenido del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y pseudotipado con la glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Codifica un CAR específico para el antígeno CD19, así como un EGFR truncado no funcional.</p>	
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</p> <p>El vector v20006 es anfotrófico y tiene un rango de huéspedes amplio que puede infectar a más de una especie o línea de cultivo celular. Sin embargo, es importante destacar que el vector lentiviral no es competente para la replicación y no codifica ningún gen patogénico. Además, la suspensión de células transducidas perfundida al paciente no contiene partículas infecciosas lentivirales residuales ni partículas de virus competente para la replicación.</p>	
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Las secuencias de la estructura básica lentiviral son detectadas y cuantificadas mediante PCRc que detecta el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) como marcador de la integración del vector y el gen de la albúmina como control endógeno. Se utiliza una curva estándar de ADN para cuantificar la cantidad de vector amplificado y el número de integraciones del vector por genoma. Se utiliza la albúmina como gen de mantenimiento interno para determinar el número de genomas presentes en la muestra.</p> <p>El número de integraciones del vector por genoma y el porcentaje de células CD3+CAR+ en la muestra de prueba (obtenidas mediante un método de inmunofenotipificación por citometría de flujo usando anticuerpo anti-idiotipo de CAR ROR1) se usan para calcular y notificar el número promedio de integraciones del vector (copias) por célula CD3+CAR+.</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p> <p>No aplicable. No hay genes de resistencia a los antibióticos presentes en el vector lentiviral CAR anti-CD19.</p>	

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los componentes de la partícula del VLV necesarios para una infectividad plena incluyen el ácido nucleico (ARN), proteínas estructurales del vector, enzimas y una cubierta lipídica, que se obtiene a partir de las células productoras durante la fase de brotes y se pseudotipifican con glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (G-VSV). Todas las proteínas estructurales y enzimas se obtienen de la poliproteína Gag-Pol del vector, que se escinde mediante la enzima proteasa durante la maduración de las partículas. La proteína de la matriz forma la cubierta esférica de la partícula del LV, mientras que la proteína de la cápside forma una cubierta interna que contiene el ácido ribonucleico (ARN) del vector asociado a la proteína de la nucleocápside. Esta cubierta de cápside interna contiene las enzimas transcriptasa inversa e integrasa.

El genoma del ARN lineal, de cadena única, del vector lentiviral v20006 codifica genes para el CAR anti-CD19 así como EGFRt descendente del mismo promotor y no codifica ningún gen viral. El promotor que impulsa la expresión del transgén es un promotor híbrido que consta del promotor eucariótico factor de elongación 1 (EF1) α (alfa) y el promotor elemento R del virus de la leucemia de los linfocitos T humanos (HTLV)-1 (EF1 α (alfa)/HTLV-1R). El elemento de HTLV-1 R sirve como intrón/potenciador para el promotor EF1 α (alfa)

Las otras secuencias provirales insertadas se obtienen de VIH-1. Estas secuencias comprenden las regiones de LTR que se han convertido en autoinactivadoras eliminando las secuencias de promotor/potenciador y regiones atenuadas de las proteínas y elementos que ayudan en la producción, acondicionamiento o transferencia del transcripto que contiene el gen terapéutico. El VLV no codifica ninguna proteína del VIH.

De forma más precisa, el ARN del VLV CAR anti-CD19 codifica varios elementos virales, incluidas las repeticiones terminales largas (LTR) que dirigen la transcripción inversa y la integración de la forma proviral, un elemento que responde a Rev y que permite un aumento mediado por Rev en la estabilidad del ARN viral y un tracto de polipurina central que es necesario para una transcripción inversa eficiente. La 3' LTR se ha modificado para eliminar el promotor/potenciador en la región U3 y confiere propiedades de AIN a la forma proviral integrada. La modificación de AIN elimina 400 pares de bases, incluida la caja TATA y los lugares de unión para los factores de transcripción Sp1 y NF- κ B y se transfiere a la 5' LTR durante la transcripción inversa. Así pues, las LTR en la forma proviral integrada son transcripcionalmente inactivos y están muy limitadas para la síntesis de ARN viral de longitud completa en los linfocitos T transducidos. Las LTR de AIN también reducen el potencial de afectar a la transcripción de las regiones de codificación celular adyacentes al lugar de integración viral. Además, el codón de inicio traduccional presente en el fragmento del gen gag que es parte de la señal de acondicionamiento de Psi se ha mutado a un codón de detención traduccional, impidiendo la producción de cualquier proteína Gag. Además, hay un elemento regulador mutante del elemento regulador postranscripcional (WPRE) del virus de la hepatitis de la marmota (WHP) para mejorar la estabilidad del ARN viral.

El vector es defectuoso para replicación y está autoinactivado. No pueden montarse nuevas partículas virales y no pueden expulsarse de la célula huésped final debido a la ausencia, en el provirus, de todas las proteínas accesorias que confieren infectividad y potencial replicativo al lentivirus.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) (X) Transducción

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

No aplicable.

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El inserto codifica secuencias necesarias para la expresión y producción del transgén CAR terapéutico.

El transgén codifica una secuencia de señal directora N-terminal para dirigir la expresión directa en la superficie, scFv específico de CD19 derivado del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63, bisagra de IgG4 humana y región transmembrana de CD28 humana, elemento coestimulador de linfocitos T 4-1BB humano, cola citoplásmica humana de CD3zeta humana para la activación de los linfocitos T, un péptido de unión autoescindido y EGFRt, un polipéptido transmembrana truncado no funcional del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo I.

A continuación se facilita una descripción de los elementos del transgén, incluidos el origen y la función de cada componente:

Fragmento de inserción: Secuencia de señal directora N-terminal

Origen: Humano

Función: Dirige la expresión en superficie de CAR

Fragmento de inserción: scFv anti-CD19

Origen: Ratón y sintético (derivado del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63)

Función: Receptor del antígeno específico de CD19

Fragmento de inserción: Bisagra de IgG4

Origen: Humano

Función: Proporciona suficiente separación al scFv respecto a la membrana celular

Componente del inserto: Región transmembrana de CD28

Origen: Humano

Función: Dominio transmembrana para anclaje a la membrana celular

Fragmento de inserción: Dominio coestimulador 4-1BB

Origen: Humano

Función: Dominio citoplásmico para la coestimulación de los linfocitos T

Fragmento de inserción: Cola citoplásmica de CD3zeta

Origen: Humano

Función: Dominio citoplásmico para la activación de los linfocitos T

Fragmento de inserción: Péptido de unión

Origen: Virus Thosea Asigna

Función: Polipéptido de unión autoescindido, para separar CAR de EGFRt después de la traducción

Fragmento de inserción: Secuencia de señal directora N-terminal

Origen: Humano

Función: Dirige la expresión de superficie de EGFRt

Fragmento de inserción: Polipéptido transmembrana EGFRt

Origen: Humano

Función: Proteína de superficie celular truncada no funcional para la identificación de las células transducidas

<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Véase la respuesta a 6 (a).</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG Véase la respuesta a 6 (a).</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en un plásmido libre <input type="checkbox"/> - integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/> - Otros especifíquense):
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

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

Las secuencias del fragmento de inserción y su origen se enumeran en la Sección C.6.(a).

Las secuencias del transgén (anti-CD19 y EGFRt) son de origen humano, excepto el péptido de unión (24 aminoácidos), que se obtiene del virus Thosea Asigna y el scFv anti-CD19 que se obtiene del anticuerpo monoclonal murino IgG1 FMC63.

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo, Thosea, Mus
iv) Especie: Homo sapiens, Thosea asigna, Mus musculus
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"/>
<p>En caso afirmativo , especifíquese:</p> <p>Las secuencias del transgén son de origen humano, excepto el péptido de unión (24 aminoácidos), obtenido del virus Thosea Asigna, que se clasifica como grupo de riesgo 1. El ser humano y el ratón no están clasificados bajo las reglas existentes de la Comunidad.</p>	

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

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Las secuencias que codifican el CAR dirigido a CD19 se introducen en los linfocitos T mediante la transducción con un lentivirus autoinactivado incompetente para la replicación, de tercera generación. Debido a la integración del vector viral en el genoma del huésped, las secuencias de CAR estarán presentes como una parte estable integral del ADN del huésped en linfocitos transducidos durante el tiempo que las células persistan después de la perfusión. El transgén CAR insertado solo lleva genes para la expresión de CAR específico de CD19 y EGFRt. Carece de genes para la replicación del VIH o su patogenia.

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 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

El OMG no es patógeno ni dañino. No se han observado problemas de seguridad durante el desarrollo no clínico de CC-97540.

Además, el v20006 utilizado para transducir los linfocitos T autólogos, es un vector lentiviral autoinactivado incompetente para la replicación. No es capaz de replicarse en células humanas y, por tanto, no puede formar un viriones de progenie que conducirían a la diseminación de un virus replicante o a la recombinación con otros retrovirus.

El vector lentiviral v20006 utiliza un sistema de tercera generación de genoma dividido en el que los plásmidos que codifican los segmentos y los genes necesarios para formar el vector viral están segregados en tres plásmidos colaboradores separados: la glucoproteína de la cubierta (que no procede de un lentivirus) está en un plásmido, los genes gag y pol en otro plásmido (obtenido del VIH-1) y el gen rev en un tercer plásmido (obtenido del VIH-1). El transgén está codificado en un plásmido de transferencia (obtenido del VIH-1 pero autoinactivado debido a la delección en el 3'LTR). Todas las secuencias se facilitan in trans mediante transfección de plásmidos a la línea celular HEK-293T que sólo permite la expresión transitoria de estos constructores durante la etapa de producción del vector viral. El riesgo para la formación de lentivirus competentes para la replicación (LCR) se reduce aún más conservando la dependencia de Rev del vector viral. Rev es necesario para la exportación del transgén del genoma del ARNm desde el núcleo hasta el citoplasma para la expresión y el acondicionamiento de las proteínas. Como Rev se proporciona sólo in trans y como la proteína Rev no está incorporada en el virus, la probabilidad de que un genoma de ARNm lentiviral pueda continuar su exportación nuclear en células transducidas es muy baja. Finalmente, la naturaleza autoinactivada del vector significa que la expresión del LTR está significativamente reducida debido a la delección de 3'LTR y la ausencia del gen tat del VIH-1 (normalmente necesario para la transcripción impulsada por LTR).

El OMG se obtiene de linfocitos T autólogos de la sangre periférica de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) o formas progresivas de esclerosis múltiple (EMP). De acuerdo con las condiciones y los pasos de lavado del proceso de fabricación, se espera que no habrá partículas residuales infecciosas del vector lentiviral en el medicamento CC-975240.

Finalmente, los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patógenas y no pueden persistir o replicarse en el ambiente u otros organismos. Se estudia a los pacientes en cuanto a VIH y HTLV durante la selección y se les excluye del estudio clínico si dan positivo, eliminando así el riesgo de recombinación con cualquier VLV que pudiera permanecer potencialmente en el medicamento.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las células transducidas con el vector lentiviral CAR antiCD19 (es decir, el medicamento CC-97540) no se liberan al ambiente y no son estables en condiciones ambientales no controladas. Después de la administración del producto, se vigila a los pacientes en cuanto a la persistencia de CC-97540 usando PCRc específica a las secuencias integradas de VLV.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se utiliza PCR cuantitativa para medir las secuencias del vector integradas y detectar la presencia de linfocitos T transducidos. Se utiliza citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar las células que expresan el CAR específico de CD-19.

F. Información sobre la liberación

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

El OMG final (producto autólogo) se perfundirá a un paciente incluido en un ensayo clínico con el objetivo de reconocer y causar la lisis de linfocitos B CD19+ (incluidos los linfocitos B y los plasmoblastos autorreactivos). El objetivo de la liberación es realizar un Estudio fase I, multicéntrico, de brazo único, de aumento escalonado de la dosis de CC-97540 (BMS-986353), células T con receptor de antigénico quimérico (CAR-T) NEX-T dirigidas frente a CD19, para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en participantes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) o formas progresivas de esclerosis múltiple (EMP). El medicamento CC-97540 no se liberará al medio ambiente. No se esperan efectos ambientales significativos.

Tenga en cuenta que el vector lentiviral CAR anti-CD19 se usa solo para transducir *ex vivo* los linfocitos T autólogos en un centro de fabricación de BPF controlado y aislado situado fuera de la UE.

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):

- Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid
- Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

<ul style="list-style-type: none"> ○ Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Avenida Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia ○ Hospital Clinic de Barcelona, C. de Villarroel, 170, L'Exemple. 08036 Barcelona.
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): La administración de CC-97540 tendrá lugar en un entorno clínico, en una sala de hospital.</p> <p>ii) lugar real de la liberación (m²): La administración de CC-97540 tendrá lugar en un entorno clínico, en una sala de hospital.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No aplicable, porque la liberación tendrá lugar durante un estudio clínico en centros sanitarios.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplicable, porque la liberación tendrá lugar durante un estudio clínico en centros sanitarios.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El OMG no está pensado para liberarse al medio ambiente. CC-97540 se perfundirá una vez por paciente a 3 niveles de dosis de 5, 10 y 25 x 10⁶ linfocitos T viables positivos para CAR (linfocitos T CAR+).</p>
<p>b. Duración de la operación: La duración de la operación es de 2 horas, que es el tiempo que se tarda en perfundir al paciente el medicamento y monitorizar las señales vitales durante el ensayo clínico.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El medicamento CC-97540 que contiene linfocitos T transducidos con el VLV CAR anti-CD19 se administra por vía intravenosa al sujeto en condiciones estándar controladas para el trasplante de células en el centro clínico. CC-97540 se enviará a un centro clínico en un contenedor de envío validado antes de la administración programada al paciente. La conservación del producto en los tanques de nitrógeno líquido es opcional, de acuerdo con los requisitos específicos del país. CC-97540 se descongelará en el centro y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa en una zona de perfusión hospitalaria. En cualquier caso, el transporte del medicamento, del medicamento restante y de las muestras de los participantes</p>

del estudio se realiza en un contenedor desinfectable, apropiadamente etiquetado, a prueba de fugas, e irrompible. El personal adecuado del centro clínico estará formado en los procedimientos de manipulación y administración, descongelación y contabilidad del producto.

Toda manipulación del medicamento CC-97540 se realizará bajo el nivel de contención adecuado de peligro biológico. El promotor ha asignado un nivel de seguridad biológica 1 (BSL1) a CC-97540, ya que, de acuerdo con la evaluación de riesgo del producto, cumple las condiciones indicadas en la Tabla 1 del documento titulado “*Buenas prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente mediante un vector retro/lentiviral*” que han suscrito las autoridades competentes de muchos estados miembros, como España, Alemania, Francia, Italia y Bélgica. Como se describe en este documento, las células humanas modificadas genéticamente mediante vectores lentivirales no pueden proliferar en el ambiente. Además, para CC-97540, el riesgo de formación de virus competentes para la replicación o la presencia de partículas del vector viral infecciosas en el producto terminado es insignificante. De acuerdo con estos puntos y en consideración del documento mencionado antes, es razonable bajar de grado al medicamento terminado CC-97540 a BSL1 para actividades posteriores a la fabricación (esto es, post-transducción).

Antes y durante la administración al paciente, el OMG se contiene en recipientes cerrados dedicados; no habrá actividades en las que terceros, incluido personal médico, puedan entrar en contacto directo con él. La administración de CC-97540 se realizará en centros médicos especializados equipados para la administración segura de productos biológicos o celulares y por parte de profesionales sanitarios con experiencia, debidamente formados en procedimientos de higiene y normas relativas a la seguridad y la manipulación de materiales infecciosos. CC-97540 contiene linfocitos T humanos autólogos y, por tanto, los profesionales sanitarios deben emplear precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre. Durante el muestreo, la descontaminación de superficies y áreas potencialmente contaminadas, y durante la descontaminación y eliminación de potenciales restos, el personal médico llevará el equipo adecuado (batas de laboratorio, guantes, máscara y gafas de seguridad). Cualquier CC-97540 utilizado parcialmente o no utilizado (material restante en las bolsas), las bolsas, las láminas de barrera absorbentes, cualquier suministro utilizado en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración IV, debe eliminarse de acuerdo con la política del centro para la eliminación de residuos biopeligrosos de tejidos con patógenos transmitidos por la sangre o material de pacientes potencialmente infeccioso. Las bolsas de transfusión y el equipo de protección utilizados se recogerán en una bolsa sellable y se colocarán en un contenedor dedicado y debidamente etiquetado, que luego se llevará a la sala de residuos de la instalación adecuada. La eliminación de todo el material contaminado se realizará de acuerdo con los procedimientos de eliminación de residuos biopeligrosos que se utilizan en los centros participantes.

Aparte de la limpieza y desinfección estándar de la sala hospitalaria y de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados, no se necesita ningún tratamiento especial del centro. Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del

cuerpo humano. Sin estos controles en el ambiente general, los linfocitos T no sobreviven.

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

CC-97540 se administrará en un contexto de entorno hospitalario a temperatura ambiente.

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

La investigación clínica con CC-97540 está en marcha. No hay datos relevantes aplicables sobre los posibles impactos de las liberaciones previas realizadas con CC-97540. CC-97540 no puede persistir en el ambiente.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

Los linfocitos T CAR CC-97540 se usan en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) o formas progresivas de esclerosis múltiple (EMP). Cuando se inyectan al paciente, las células CC-97540 se reorganizan eficazmente y se dirigen a los linfocitos B CD19+ (incluidos los linfocitos B y los plasmoblastos autorreactivos) y, al unirse, inducen la lisis de las células diana que expresan CD19. Las células transducidas no son viables en los ambientes fuera del sujeto.

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

No se espera ninguno. La posible interacción con otros organismos, como VIH o HTLV (y que podría conducir a la recombinación *in vivo* que causa la formación de RCL) en pacientes es muy baja, ya que ningún paciente con VIH+ o HTLV+ se ve expuesto a CC-97540. Se somete a selección a los sujetos antes de la aceptación en el estudio clínico actual con CC-97540. Ningún producto CC-97540 se produce a partir de sujetos VIH+ o HTLV+, eliminando así la posibilidad de recombinación del VLV con VIH o HTLV. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. No es posible la persistencia o recombinación viral en el ambiente, debido al uso de VLV incompetente para replicación. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo del OMG. En resumen, no se esperan interacciones entre CC-97540 y otros organismos en el 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 la posibilidad de diseminar el CC-97540 desde el centro de estudio clínico a ningún otro ecosistema. Todos los residuos clínicos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos biopeligrosos.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

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

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

El medicamento CC-97540 se produce con un vector incompetente para la replicación que se inserta de forma estable en el ADN proviral que codifica el CAR en el genoma de los linfocitos T autólogos. El transgén de CAR anti-CD19 no es capaz de movilización o amplificación. Por tanto, no se espera la transferencia del gen organismos no pretendidos y es extremadamente baja por las siguientes razones:

- 1) Los posibles riesgos para el sujeto tratado incluyen el riesgo teórico de generación de un lentivirus competente para replicación (LCR). Sin embargo, es importante indicar que todos los genes virales responsables de la patogenia y la replicación del VIH han sido eliminados de la secuencia proviral y han sido sustituidos por un gen terapéutico humano, haciendo que el riesgo de LCR sea insignificante. No se pueden montar y sembrar nuevas partículas víricas desde la célula huésped debido a la ausencia de todas las proteínas accesorias que confieren infectividad y potencia replicativa al lentivirus.
- 2) Ningún paciente VIH+ o HTLV+ se ve expuesto a CC-97540. Se somete a selección a los sujetos antes de la aceptación en el estudio clínico actual planificado. Se excluye de la participación en el estudio a los sujetos positivos para VIH y a los sujetos positivos para HTLV. Ningún producto CC-97540 se produce de sujetos positivos para VIH o HTLV, eliminando así la posibilidad de recombinación de las secuencias provirales insertadas con VIH o HTLV.

b) De otros organismos al OMG:

El medicamento CC-97540 existirá como linfocitos T diferenciados en el sujeto. Aunque siempre es posible que los sujetos humanos se vean infectados por otros organismos, no existe riesgo añadido para el sujeto, ya que el OMG no codifica ningún gen viral o patogénico.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez que se crea el medicamento CC-97540, no se espera ninguna otra transferencia de genes.

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 aplicable. No se han realizado estudios del comportamiento y las características del OMG y su impacto ecológico en ambientes naturales estimuladas (p. ej., microcosmos, etc.).

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

No aplicable.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la perfusión al sujeto, los linfocitos T positivos para CAR se detectarán utilizando un método basado en PCR para cuantificar el transgén CAR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable. El medicamento CC-97540 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento CC-97540 (linfocitos T CAR autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

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

No aplicable. El medicamento CC-97540 no se libera al medio ambiente. No se espera que se done ningún material genético a otro organismo aparte del paciente para el que se ha fabricado específicamente el producto. Si se produjera dicha transferencia, podría usarse la PCR descrita en la sección E.4 para detectar e identificar el OMG. Además, la administración del producto OMG a sujetos humanos inmunocompetentes que no sean el paciente autólogo conduce a un rechazo mediado por el sistema inmunitario de las células del OMG.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplicable. El medicamento CC-97540 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento CC-97540 (linfocitos T CAR autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Todos los sujetos que reciban CC-97540 serán vigilados hasta la finalización del estudio, la pérdida para el seguimiento o la retirada del consentimiento en cuanto a toxicidades diferidas relacionadas con CC-97540, la seguridad del vector viral, el estado de la enfermedad, el estado de la supervivencia, tratamientos posteriores para la esclerosis múltiple, etc., cada 4 semanas hasta 3 meses hasta el final del ensayo (2 años después de que el último sujeto haya recibido CC-97540). Posteriormente, se pedirá a los pacientes que se incorporen a un protocolo de seguimiento a largo plazo GC LTFU 001 durante un total de 15 años después de la última perfusión del medicamento.

6. Frecuencia del seguimiento

Todos los Acontecimientos Adversos (AA) y Acontecimientos Adversos Graves (AAG) deben recogerse desde el momento de la firma del consentimiento informado, incluidos los que se piense que están asociados a procedimientos especificados en el protocolo y hasta el final del estudio

Se realizará monitorización del OMG mediante PCRc los días 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 29, semana 8 (± 7 días), semana 12 (± 7 días), semana 26 (± 14 días), semana 39 (± 14 días), semana 52 (± 14 días), semana 78 (± 14 días), semana 104

(± 14 días)/Fin del estudio y en el momento de una recidiva de la esclerosis múltiple y de una nueva malignidad durante los primeros dos años después de la perfusión. Después de la visita del mes 24, se pedirá a los sujetos que se incorporen a un estudio de seguimiento a largo plazo en el que se realizarán pruebas de PCRc cada 6 meses hasta el año 5 y luego anualmente hasta el año 15 mientras el transgén siga siendo detectable.

Se realizará monitorización del OMG mediante citometría de flujo el día 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 y 29.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El promotor proporcionará un Manual de administración del producto CC-97540 a todos los centros participantes; toda la manipulación del producto debe realizarse según el Manual de administración del producto. Cualquier residuo del producto y materiales potencialmente contaminados después de la administración debe ser eliminado como se indica en el Manual de administración del producto según las medidas de seguridad de eliminación de peligros biológicos debidos a patógenos transmitidos por la sangre o material de paciente potencialmente infeccioso. Esta destrucción se documentará claramente y se mantendrá disponible en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención asegurarán la manipulación segura y la prevención de cualquier liberación al ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se aplica ningún tratamiento después de la liberación del OMG, aparte de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados como se describe en I.1. Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles en el ambiente general, los linfocitos T no sobreviven.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Cualquier producto utilizado parcialmente (restos del producto en el(los) recipiente(s) del producto y materiales utilizados para la administración de CC-97540 incluidos el(los) recipiente(s) del producto, equipos de administración IV y cualquier suministro empleado en la preparación que haya estado en contacto con CC-97540. El tipo y la cantidad de residuos se documenta también en un Formulario de Eliminación/Destrucción de producto y se archivará en el Archivo del Centro de Investigación (ACI).

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier desecho del producto y material potencialmente contaminado después de la administración debe eliminarse como se indica en el Manual de Administración del Producto, de acuerdo con las medidas de seguridad de eliminación de productos biopeligrosos del centro que estén en vigor para patógenos transmitidos por la sangre

o material de pacientes potencialmente infectado. Esta destrucción se documentará claramente y se mantendrá disponible en los registros.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

Están en vigor políticas y procedimientos estándar en los hospitales y las instituciones de investigación para el tratamiento de residuos médicos que puedan contener patógenos transmitidos por la sangre. CC-97540 (el medicamento) no es viable en el medio ambiente fuera del cuerpo del paciente tratado. No es posible que el medicamento se extienda al medio ambiente.

Tenga en cuenta que el vector lentiviral CAR anti-CD19 se usa solo para transducir ex vivo los linfocitos T autólogos en un centro de fabricación de BPF controlado y aislado situado fuera de la UE; se degrada rápidamente en el ambiente.

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

En caso de vertido accidental de CC-97540 (el medicamento), la descontaminación se realiza de acuerdo con los procedimientos ante vertidos del hospital, como llevar equipo de protección personal, cubrir el vertido con absorbente, aplicar un desinfectante aprobado por el hospital durante un tiempo de contacto adecuado y eliminación del residuo como biopeligroso. El equipo del estudio en el centro, que participará en la administración del medicamento del estudio, recibirá formación completa sobre los requisitos del estudio y los procedimientos del hospital.

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

No habrá vegetales, animales ni tierra en la unidad de trasplante donde se administra CC-97540 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 medicamento CC-97540 (células transducidas) y el vector lentiviral CAR anti-CD19 no codifican ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral usado para fabricar CC-97540 se degrada rápidamente en el ambiente. La administración del producto de OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células de OMG. Por tanto, no se esperan efectos indeseables.