

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/24/24
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	26 de junio de 2024
d) Título del proyecto:	Estudio fase 1, abierto, de búsqueda de dosis de BMS-986453, linfocitos T con receptor antigénico quimérico con diana doble de BCMAxGPRC5D en participantes con mieloma múltiple en recaída o refractario (Código del ensayo CA119-0002)
e) Período propuesto para la liberación:	Desde el 8 de enero de 2025 al 27 de noviembre de 2027

2. Notificador

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

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"/> Linfocitos T (humanos) autólogos modificados genéticamente
- 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 BMS-986453 es un producto de células CAR T anti BCMAxGPC5D humanos, obtenido de linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos a los que se ha transducido un vector lentiviral (VLV) autoinactivado (AIN), incompetente para la replicación, de tercera generación, fabricado mediante ingeniería genética, para expresar un CAR específico de BCMA y GPRC5D con un dominio de unión al fragmento variable de cadena única (scFv) que se dirige a BCMA, un dominio de unión al scFv que se dirige a GPRC5D, una región bisagra, un dominio transmembrana de CD28, un dominio coestimulador de CD137 (4-1BB) y un dominio de señalización de CD3ζ. Este diseño molecular de células CAR T está pensado para aportar tanto activación de los linfocitos T como su coestimulación ante el reconocimiento de antígenos, potenciando la función de los linfocitos T y redirigiendo la actividad citolítica contra las células que expresan BCMA o GPRC5D.

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

Las secuencias que codifican los casetes en tándem anti-BCMA y anti-GPRC5D en una única CAR se introducen en los linfocitos T mediante transducción *ex vivo* con un vector lentiviral autoinactivante (SIN por sus siglas en inglés Self Inactivating Vectors) 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 integral estable del ADN del huésped en los linfocitos T transducidos durante todo el periodo en que las células persistan después de la perfusión. El VLV está diseñado de manera que codifica solo los genes necesarios para la expresión del CAR y carece de los genes necesarios 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: DE; FR	

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: EE. UU. - Número de la notificación: EE. UU.: IND 029518	

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

No se espera ningún impacto ambiental por la administración del medicamento BMS-986453 a los sujetos en este ensayo clínico. El medicamento BMS-986453 se suministrará al centro clínico para la perfusión al paciente por vía intravenosa. Por tanto, no se espera un impacto ambiental, ya que la liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a la administración al paciente en un contexto hospitalario y no llegará al medio ambiente en general. No hay mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables en el ambiente fuera del paciente. Es muy poco probable la persistencia y replicación del vector viral en el ambiente debido al uso 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

La información facilitada en esta sección está relacionada con los linfocitos T humanos como organismo receptor y parental.

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 procede
v) Cepa: No procede
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: Linfocitos T humanos, células T

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

4. Hábitat natural del organismo

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"/>
Otros , (especifíquense): - no aplicable a las células humanas	

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

No procede. BMS-986453 es una población de linfocitos T humanos pensada para uso autólogo. La población inicial de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) se obtuvo mediante aféresis del paciente, seguida por la fabricación y perfusión de BMS-986453 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 están clasificados según 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 mieloma múltiple en recaída o refractario. Los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Los linfocitos T no son patógenos y no pueden persistir o replicarse en el medio ambiente o en otros organismos. Se estudiará a los pacientes en cuanto a VIH, VHB y VHC antes de la donación de sangre y se les excluirá del estudio clínico si dan resultado positivo. El material original para la leucoféresis de sangre autóloga está controlado en cuanto agentes adventicios virales según las guías 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 procede. Los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo
i) endosporas <input type="checkbox"/>
ii) quistes <input type="checkbox"/>
iii) esclerocios <input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/>
vi) huevos <input type="checkbox"/>
vii) pupas <input type="checkbox"/>
viii) larvas <input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense) <input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia
Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos, como medios, temperatura y concentraciones de CO ₂ especiales, 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 solo pueden transmitirse entre personas mediante perfusión o inyección. No hay mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano; por tanto, no se espera diseminación en el medio ambiente.
--

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Si se infundieran o inyectaran los linfocitos T humanos 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)

Esta modificación genética específica del organismo receptor o parental nunca se ha notificado para liberación en el país donde se realiza la notificación.

C. Información sobre la modificación genética

La información facilitada en esta sección se relaciona con los linfocitos T autólogos que se modifican genéticamente mediante transducción con el vector lentiviral v20069.

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 ex vivo de linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos purificados conduce a la integración del transgén en el genoma del huésped, dando lugar a la expresión de CAR específico de BCMA y GPRC5D (BCMAxGPRC5D CAR) con un dominio de unión al fragmento variable de cadena única (scFv) que se dirige a BCMA, un dominio de unión a scFv que se dirige a GPRC5D, una región bisagra, un dominio transmembrana CD28, un dominio coestimulador CD137 (4-1BB) y un dominio de señalización de CD3 ζ . Este diseño molecular de células CAR T está pensado para aportar tanto activación de los linfocitos T como su coestimulación ante el reconocimiento de antígenos, potenciando la función de los linfocitos T y redirigiendo la actividad citolítica contra las células que expresan BCMA o GPRC5D.

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 v20069 es un vector lentiviral autoinactivante (SIN) incompetente para la replicación, de tercera generación, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y pseudotipificado con la glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Codifica un CAR específico para los antígenos BCMA y GPRC5D.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
El vector v20069 es anfotrópico y tiene un amplio rango de huéspedes que puede infectar 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 patógeno. El vector se usa exclusivamente para la transducción <i>ex vivo</i> de linfocitos T para generar el producto de células CAR-T y la suspensión de células transfundidas que se infunde al paciente no contiene partículas residuales infecciosas del vector lentiviral ni partículas de virus competentes para la replicación.	
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)

Las secuencias de fragmentos variables de cadena única anti-BCMA y anti-GPRC5D en tándem en el VLV permiten la identificación de linfocitos T CAR-positivos.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

No procede. No hay genes de resistencia a los antibióticos presentes en el vector lentiviral v20069.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El genoma del vector comprende un promotor eucariota y un transgén CAR específico para los antígenos BCMA y GPRC5D.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) Transducción

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

No procede.

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 terapéutico CAR BCMAxGPRC5D.

Se facilita a continuación la composición y la descripción de los elementos del transgén, incluido el origen y la función de cada componente:

Componente del inserto: Secuencia de señal líder N-terminal

Fuente: Humano

Función: Dirige la expresión en superficie de CAR

Componente del inserto: scFv tándem anti-BCMA y anti-GPRC5Ds

Fuente: Humano y sintético

Función: Receptor de antígenos específico de BCMA x GPRC5D

Componente del inserto: Separador de la bisagra de IgG4 CH2-CH3 **modificado**

Fuente: Humano

Función: Aporta separación suficiente a las scFv respecto a la membrana celular

Componente del inserto: Región transmembrana de CD28

Fuente: Humano

Función: Dominio transmembrana para el anclaje a la membrana celular

Componente del inserto: Elemento coestimulador 4-1BB

Fuente: Humano

Función: Dominio citoplásmico para la coestimulación de los linfocitos T

Componente del inserto: Cola citoplásmica de CD3zeta

Fuente: Humano

Función: Dominio citoplásmico para la activación de los linfocitos T

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

Véase la respuesta a 6 (a).

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

Véase la respuesta a 6 (a).

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input 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 inserto y su origen se enumeran en la Sección C.6.(a). Todas las secuencias del transgén se obtienen del ser humano.

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
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:		
No procede		

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	
Las secuencias del transgén se obtienen del ser humano. El ser humano no se clasifica en las reglas de la Comunidad existentes.	

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

Especifíquese
<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 con dos dianas 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 del CAR estarán presentes como una parte integral estable del ADN del huésped en linfocitos transducidos durante el periodo en que las células persistan después de la perfusión. El transgén CAR insertado solo lleva genes para la expresión de CAR BCMAxGPRC5D. Carece de los genes necesarios para la replicación o la patogenicidad del VIH.

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 lesivo. No se han notificado problemas de seguridad durante el desarrollo no clínico de BMS-986453.

Además, el v20069 empleado para transducir los linfocitos T autólogos, es un vector lentiviral autoinactivante incompetente para la replicación. No es capaz de replicarse en las células humanas y, por tanto, no puede formar viriones de progenie que conducirían a la extensión de un virus replicante o la recombinación con otros retrovirus.

El vector lentiviral v20069 utiliza un sistema de tercera generación de genoma partido en el que los plásmidos que codifican los segmentos y genes necesarios para formar el vector viral se segregan en tres plásmidos colaboradores separados. Todas las secuencias se facilitan *in trans* mediante la transfección de plásmidos en la línea celular HEK-293T que solo permite la expresión transitoria de estos constructos durante la etapa de producción del vector viral. El riesgo de formación del lentivirus competente para la replicación (LCR) se reducen aún más conservando la dependencia de Rev del vector viral. Se necesita Rev para la exportación del transgén del genoma del ARN desde el núcleo al citoplasma para la expresión y el empaquetamiento de las proteínas. Como Rev se facilita solo *in trans* y como la proteína Rev no se empaqueta en el virus, la probabilidad de que un genoma de ARN lentiviral pueda continuar su exportación nuclear en las células transducidas es muy poco probable. Finalmente, la naturaleza autoinactivante del vector significa que la expresión del LTR se reduce significativamente 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 aislados de la sangre periférica de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. De acuerdo con las condiciones y los pasos de lavado del proceso de fabricación, se espera que no habrá partículas infecciosas residuales del vector lentiviral en el medicamento BMS-986453.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las células transducidas con el vector lentiviral v20069 (es decir, el medicamento BMS-986453) no se liberan al ambiente y no están estables en condiciones ambientales no controladas. Después de la administración del producto, los pacientes son vigilados en cuanto a la persistencia de BMS-986453 usando PCRc específica de las secuencias integradas de VLV.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se usa PCR cuantitativa para medir las secuencias de vectores integradas y detectar la presencia de linfocitos T transducidos. Se usa citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar células que expresan el CAR específico de BCMAxGPRC5D.

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 las células malignas que expresan BCMA y/o GPRC5D.

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 de Salamanca, C.A.U de Salamanca. Paseo de San Vicente 58-182, 37007 Salamanca
- Clínica Universidad de Navarra. Avenida Pio XII, 36. 31008 Pamplona

- b) Área del lugar (m²):

- i) lugar real de la liberación (m²):

La administración de BMS-986453 tendrá lugar en un contexto clínico en una sala hospitalaria.

- ii) área de liberación más amplia (m²):

La administración de BMS-986453 tendrá lugar en un contexto clínico en una sala hospitalaria.

- 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.

- 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.

4. Método y amplitud de la liberación

- a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

BMS-986453 se perfundirá una vez por paciente a 4 niveles de dosis previstos, es decir, 75, 150, 300 y 450×10^6 linfocitos T viables positivos para CAR y 1 nivel de dosis opcional, es decir a 25×10^6 linfocitos T viables positivos para CAR.

b. Duración de la operación:

La duración de la operación es de 2 horas, que es el tiempo que se tarda en descongelar, preparar el volumen de dosis etiquetado, perfundir al paciente el medicamento y vigilar las constantes vitales.

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

El medicamento BMS-986453 que contiene los linfocitos T transducidos con el VLV se administra por vía intravenosa en el sujeto en condiciones controladas estándar para el trasplante celular en el centro clínico. BMS-986453 se enviará al centro clínico en un recipiente de envío validado antes de la administración programada al paciente. La conservación del producto en los tanques de nitrógeno líquido del centro es opcional, de acuerdo con los requisitos específicos del país. BMS-986453 se descongelará en el centro y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa en una zona de perfusión hospitalaria. En cualquier caso, el transporte interno del producto en fase de investigación (PEI), el PEI residual y las muestras de los participantes en el estudio se realiza en un recipiente desinfectable, debidamente adecuado, a prueba de fugas e irrompible. El personal del centro clínico será formado en los procedimientos de manipulación y administración, la descongelación y la contabilidad del producto.

BMS-986453 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, durante la descontaminación de superficies y áreas potencialmente contaminadas y durante la descontaminación y eliminación de residuos y posible material sobrante, el personal médico llevará la indumentaria adecuada (bata de laboratorio, guantes, máscaras, gafas de seguridad).

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.)

BMS-986453 se administrará al paciente en un contexto 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 BMS-986453 está en marcha. No hay datos relevantes aplicables sobre los posibles impactos ambientales de las liberaciones previas realizadas con BMS-986453. BMS-986453 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

Esta sección no es aplicable. El organismo diana es el paciente autólogo. Los linfocitos T autólogos transducidos no se liberan al medio ambiente.

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)

Las células CAR T BMS-986453 se usan en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Cuando se inyectan al paciente, las células BMS-986453 reconocen y se dirigen eficazmente a las células que expresan BCMA y/o GPRC5D y, tras la unión, inducen la lisis de las células malignas diana. 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 ninguna. Posible interacción con otros organismos, como VIH (y que podría conducir a la recombinación *in vivo*, dando lugar a la formación de lentivirus competentes en replicación (LCR)), en pacientes es muy baja, ya que no hay pacientes VIH+ expuestos a BMS-986453. Se somete a selección a los sujetos antes de aceptarlos en el estudio clínico actual de BMS-986453. Ningún producto BMS-986453 se obtiene de sujetos VIH+, eliminando así la posibilidad de recombinación del VLV con VIH. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. No es posible la persistencia o la recombinación virales en el ambiente debido al uso de un VLV incompetente para la replicación. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo del OMG. En resumen, no se esperan interacciones entre BMS-986453 y otros organismos en el medio ambiente.

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

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

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

No hay posibilidad de diseminar BMS-986453 desde el centro del 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

No hay organismos no diana que puedan verse dañados significativamente de forma no intencionada por la liberación del OMG. Esta sección no es aplicable.

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>El medicamento BMS-986453 se fabrica con un vector incompetente para la replicación, que inserta de forma estable el ADN proviral que codifica el CAR en el genoma de los linfocitos T autólogos. El transgén de CAR anti-BCMAxGPRC5D no es capaz de movilización o amplificación. Por tanto, no se espera la transferencia de genes a organismos no previstos y es muy baja por las siguientes razones:</p> <p>1) Los posibles riesgos para el sujeto tratado incluyen el riesgo teórico de generación de un lentivirus competente para la replicación (LCR). Sin</p>
--

embargo, es importante indicar que todos los genes virales responsables de la patogenicidad y la replicación del VIH han sido eliminados de la secuencia proviral y sustituidos por un gen terapéutico humano, haciendo que el riesgo de LCR sea insignificante. No se pueden generar nuevas partículas virales en la célula huésped por la ausencia en la forma proviral de todas las proteínas accesorias que confieren infectividad y potencial replicativo al lentivirus.

- 2) Ningún paciente VIH+ se ve expuesto a BMS-986453. Se somete a selección a los sujetos antes de aceptarlos en el estudio clínico previsto. Los sujetos positivos para VIH son excluidos de la participación en el estudio. No se fabrica ningún producto BMS-986453 de sujetos VIH+, eliminando así la posibilidad de recombinación de las secuencias provirales insertadas con el VIH.

b) De otros organismos al OMG:

El medicamento BMS-986453 existirá como linfocitos T diferenciados en el sujeto. Aunque siempre es posible que sujetos humanos se vean infectados por otros organismos, no hay riesgo añadido para el sujeto, ya que el OMG no codifica ningún gen viral o patógeno.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez que se crea el medicamento BMS-986453, no se espera más 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 procede. No se han realizado estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y su impacto ecológico en ambientes naturales estimulados (p. ej., microcosmos).

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

No procede.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la perfusión en el sujeto, los linfocitos T CAR-positivos serán detectados usando métodos basados en PCR y citometría de flujo para cuantificar el transgén CAR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede. El medicamento BMS-986453 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento (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 procede. El medicamento BMS-986453 no se libera al medio ambiente. No se espera que ningún material genético se done 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 de OMG a un sujeto humano inmunocompetente que no sea 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 procede. El medicamento BMS-986453 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento BMS-986453 (linfocitos T CAR autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Todos los sujetos que reciban BMS-986453 serán vigilados hasta la finalización del estudio, la pérdida para el seguimiento o la retirada del consentimiento cada 4 semanas hasta 3 meses hasta el final del ensayo (2 años después de que el último sujeto reciba BMS-986453). Posteriormente, se pedirá a los sujetos que se incluyan en un protocolo de seguimiento a largo plazo separado, durante un total de 15 años después de la última perfusión del medicamento.

6. Frecuencia del seguimiento

Se realizará monitorización de la persistencia del OMG mediante PCRc en muestras de sangre en distintos puntos temporales después de la administración del medicamento en investigación.

Se realizará monitorización del OMG mediante citometría de flujo en distintos puntos temporales después de la administración del medicamento en investigación.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El promotor proporcionará el Manual de administración del producto de BMS-986453 a todos los centros participantes; toda la manipulación del producto debe realizarse según se indica en el Manual de administración del producto. Cualquier residuo del producto y material potencialmente contaminado después de la administración debe eliminarse como se indica en el Manual de administración del producto según las medidas de seguridad de eliminación de riesgos biológicos en vigor en el centro para patógenos transportados por la sangre o material de paciente potencialmente infeccioso. Estos procedimientos y medidas de contención asegurarán una manipulación segura y la prevención de cualquier liberación al ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se aplica ningún tratamiento del OMG posterior a la liberación aparte de la eliminación de residuos de producto y 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 parcialmente no utilizado (restante en el(los) recipiente(s) del producto) y materiales empleados para la administración de BMS-986453, incluidos el(los) recipiente(s) del producto, los equipos de administración IV y cualquier suministro empleado en la preparación que haya estado en contacto con BMS-986453. El tipo y la cantidad de residuos se documenta también en un Formulario de Eliminación/Destrucción del Producto y se archiva en el archivo del centro sanitario (ACS).

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier residuo del producto y material potencialmente contaminado después de la administración debe eliminarse como se indica en el Manual de administración del producto según las medidas de seguridad de eliminación de riesgos biológicos en vigor en el centro para patógenos transportados por la sangre o material de paciente potencialmente infeccioso. 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

Hay políticas y procedimientos en vigor en los hospitales y los centros de investigación para el tratamiento de los residuos médicos que pueden contener patógenos transmitidos por la sangre. BMS-986453 (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 de CAR anti-BCMAxGPRC5D se usa solo para transducir *ex vivo* los linfocitos T autólogos en un centro de fabricación según BPF controlado y aislado, situado fuera de la UE; y se degrada rápidamente en el medio ambiente.

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

En caso de vertido accidental de BMS-986453 (el medicamento), la descontaminación se realiza de acuerdo con los procedimientos de vertido 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 procede.

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

El medicamento BMS-986453 (células transducidas) y el vector lentiviral v20069 no codifican ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral empleado para fabricar BMS-986453 se degrada rápidamente en el medio ambiente. La administración del OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células. Por tanto, no se esperan efectos indeseables.