



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/10)

Título del ensayo

Estudio fase I, multicéntrico, abierto, de BMS-986515, células T con receptor antigénico quimérico (CAR) alogénicas de donante sano, dirigidas a CD19, en participantes con enfermedades autoinmunitarias, del promotor Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company.

Características del ensayo

BMS-986515 se perfundirá una vez por participante a una dosis de hasta 1×10^9 células CAR T.

El ensayo se realizará en el Hospital De La Santa Creu I San Pau, el Hospital Universitario Ramón y Cajal y el Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Organismos modificados genéticamente

El OMG, BMS-986515, son linfocitos T alogénicos de donantes sanos en los que se utiliza la tecnología CRISPR de edición genética para mitigar la enfermedad de injerto contra huésped, eliminando el locus TRAC, lo que provoca la pérdida de expresión del complejo CD3-TCR en la superficie de las células, y el gen $\beta 2M$, utilizando ARNg específicos para cada uno y las nucleasas Cas9 y Cas12a, respectivamente, mediante ribonucleoproteínas (RNP).

Además, el OMG expresa un receptor antigénico quimérico (CAR) dirigido a CD19 y un antígeno de histocompatibilidad (HLA). Los genes para CAR y HLA se insertan mediante recombinación homóloga mediada por vectores virales adenoasociados de serotipo 6 (rAAV6) que contienen las repeticiones terminales invertidas (ITR) derivadas de AAV2, que flanquean los insertos que incluyen los transgenes y las secuencias homólogas de 5' y 3' de $\beta 2M$ y 5' y 3' de TRAC.

Evaluación del riesgo y gestión del riesgo

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado (rcAAV)

La línea celular HEK293F empleada para la fabricación de los vectores se estudia para confirmar la ausencia de agentes adventicios y serotipos 1 - 11, 13 de AAV. Teóricamente, podría generarse rcAAV mediante recombinación entre el plásmido Rep2/Cap6 y el plásmido de transferencia dentro de las células productoras. La ausencia de formación de rcAAV a nivel del sistema de producción viral se asegura mediante el diseño del vector y las pruebas de rcAAV, según el ICH Q5A(R2) y las recomendaciones de Ph. Eur. 5.14.

Se utilizan células HEK293 que se coinfectan con muestras del material final de los vectores rAAV6 y adenovirus 5 natural (wtAd5) y se analizan muestras de lisado mediante RCPC para detectar Rep2 y establecer el número de unidades infecciosas (UI) de rcAAV por cantidad de muestra estudiada y se establece el límite de detección.

Se confirma que los resultados del material de vector no se detectan en rcAAV antes de la liberación del lote de vector rAAV6.



-Presencia de partículas residuales de vectores virales infecciosos en el producto terminado

Al tratarse de células modificadas genéticamente con AVV no se considera este riesgo.

Medida control

El producto en investigación crioconservado se transporta al centro clínico en un recipiente de envío aprobado, en fase de vapor seco de nitrógeno líquido (N2L) y será transferido al tanque de almacenamiento en fase de vapor seco de N2L de cada centro.

El día de la administración, hay dos opciones diferentes para descongelar el producto en investigación y transportarlo hasta el paciente:

1) Descongelar en el laboratorio de terapia celular, preparar la dosis en las jeringas y transportar las jeringas preparadas y etiquetadas a la cabecera de la cama del sujeto a temperatura ambiente en un contenedor desinfectable, etiquetado adecuadamente, estanco e irrompible, con una almohadilla de barrera protectora en el interior.

2) Descongelar a la cabecera de la cama: Transportar el producto en investigación crioconservado en un contenedor de vapor seco de N2L de transporte aprobado por el promotor y llevar a la cabecera de la cama. Descongelar y preparar la dosis en las jeringas a la cabecera de la cama del sujeto.

El personal del centro clínico será formado en los procedimientos de manipulación y administración, la descongelación y la contabilidad del producto. La protección del personal del centro clínico se asegurará usando equipos de protección personal (p. ej., guantes, máscara, bata desechable, protección del pelo).

Los profesionales sanitarios deben emplear precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre.

En caso de vertido accidental del medicamento BMS-986515, la descontaminación y limpieza del hospital se realizan de acuerdo con los procedimientos del hospital, como llevar equipo de protección individual, cubrir el vertido con almohadillas absorbentes, aplicar un desinfectante aprobado por el hospital durante un tiempo de contacto adecuado y eliminación del residuo como biopeligroso.

Cualquier BMS-986515 utilizado parcialmente o no utilizado (material restante en el vial), los viales, las almohadillas de barrera absorbentes y 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. Todos los materiales que han entrado en contacto con el medicamento, como las jeringas y el equipo de protección 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 del centro médico. Los residuos y materiales contaminados se someterán a autoclave. Aparte de la limpieza y desinfección estándar de la sala del centro médico y de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados, no se necesita ningún tratamiento especial del centro.

Para la limpieza y desinfección del entorno clínico después del uso, no se tomarán medidas adicionales, porque no hay riesgo adicional en comparación con ninguna otra sala de paciente. Se usará etanol al 70% para la desinfección habitual de las superficies empleadas. En caso de un vertido, la superficie se tratará con cloro a 1.000 ppm.



En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 14 de abril de 2025