

**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/26/08
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	16 de marzo de 2026
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, para comparar la eficacia y la seguridad de BMS-986353, linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) NEX T dirigidos a CD19, frente al tratamiento estándar en participantes con esclerosis sistémica activa (Breakfree SSc)
e) Período propuesto para la liberación:	Desde mayo 2026 hasta 15 noviembre 2030

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Celgene Corporation, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, Estados Unidos
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒

- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

El OMG BMS-986353 (también conocido como CC-97540) 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. BMS-986353 es una terapia consistente en 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 lentivirus 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 patogenicia.

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 ☒	No ☐
En caso afirmativo, indique el código del país: AT, BE, DE, DK, FR, IT, PL, PT	

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

Sí ☒	No ☐
--	-----------------------------

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: AT
- Número de la notificación: 2025-0.642.646 and 2025-0.775.069 (EU CT number 2024-519278-37)

- Estado miembro de la notificación: BE
- Número de la notificación: SBB219.2023/0797R (EU CT: 2023-503823-24), SBB219.2024/0224R (EU CT: 2023-507820-22), SBB219.2025/1064R (EU CT: 2024-519278-37)

- Estado miembro de la notificación: ES
- Número de la notificación: B/ES/23/17, B/ES/24/10, B/ES/25/25

- Estado miembro de la notificación: FR
- Número de la notificación: 12925443 (EUCT: 2023-503823-24), 15435624 (EUCT: 2023-507820-22), 24696048 (EU CT 2024-519278-37)

- Estado miembro de la notificación: IT
- Número de la notificación: RM/IC/Op1/23/004, MI/IC/Op1/23/009, MI/IC/Op1/25/006, RM/IC/Op1/25/005, RM/IC/Op1/25/006

- Estado miembro de la notificación: DE
- Número de la notificación: B/DE/23/PEIP00492, B/DE/23/PEIP01128, B/DE/25/PEIP03284

- Estado miembro de la notificación: **PT**
- Número de la notificación: S059896-202510-DGA.DAREA (EU CT number 2024-519278-37)

- Estado miembro de la notificación: **PL**
- Número de la notificación: 01.2 – 138 / 2025 (EU CT number 2024-519278-37)

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

Sí ☒

No ☐

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: EE. UU.
- Número de la notificación: EE. UU.; IND 019292, IND 029373, e IND 029927

- Estado miembro de la notificación: Canada
- Número de la notificación: NS 20512

- Estado miembro de la notificación: Reino Unido
- Número de la notificación: IRAS ID: 1009171

- Estado miembro de la notificación: Japón
- Número de la notificación: IRAS ID: CN0611011

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

No se espera ningún impacto ambiental por la administración del medicamento BMS-986353 a sujetos en este ensayo clínico. El medicamento BMS-986353 se suministrará al centro clínico para la perfusión intravenosa del paciente. 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. La persistencia y replicación virales no es posible en el ambiente debido al uso de un VLV autoinactivado 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 | ☐ |
| Virus ARN | ☐ |
| Virus ADN | ☐ |
| Bacteria | ☐ |
| Hongo | ☐ |
| Animal | ☐ |

- mamíferos	☒ Linfocitos T (humanos) autólogos
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(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 ☒	No ☐ No se sabe ☐
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí	☐
Las siguientes preguntas no aplican a células humanas	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	☐
Mediterráneo	☐
Boreal	☐
Alpino	☐
Continental	☐
Macaronésico	☐

ii) No iii) No se sabe
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Sí ☐ No ☐ no aplicable a los seres humanos
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Sí ☐ No ☐ no aplicable a los seres humanos

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo: Agua ☐ Suelo, en libertad ☐ Suelo, en simbiosis radicales de plantas ☐ En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas ☐ En simbiosis con animales ☐ Otros , (especifiquense): no aplicable a las células humanas
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No aplicable. BMS-986353 es una población de linfocitos T humanos pensada para uso autólogo. Se fabrica mediante leucaféresis autóloga, seguida por la fabricación de BMS-986353 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 ☐	No ☒ 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 ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	☐	
animales	☐	
plantas	☐	
otros	☐	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 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 sistémica activa. 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, 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 ☐ Asexual ☐
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)

Previamente los linfocitos T del paciente de los que se deriva el OMG no se han modificado genéticamente.

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 | ☒ |
| ii) | Eliminación de material genético | ☐ |

iii) Sustitución de una base	☐
iv) Fusión celular	☐
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La transducción lentiviral *ex vivo* 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 CD3ζ. Se espera que las células CAR T BMS-986353 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 ☒	No ☐
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 ☒	No ☐
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	☐
bacteriófago	☐
virus	☒
cósmido	☐
Elemento de transposición	☐
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector:

El vector anti-CD19 CAR LVV 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.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

El vector anti-CD19 CAR LVV es pantrópico 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, no se espera que la suspensión de células transducidas perfundida al paciente contenga partículas infecciosas lentivirales residuales ni partículas de virus competente para la replicación.

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí ☒

No ☐

Resistencia a los antibióticos

☐

Otras, (especifíquense)

En el vector lentiviral CAR anti-CD19 no están presentes genes resistentes a los antibióticos.

El fragmento variable de la cadena simple anti-CD19 y las secuencias EGRFt en el LVV permiten la identificación de linfocitos T CAR positivos.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

No aplicable. No hay genes de resistencia a los antibióticos presentes en el vector lentiviral CAR anti-CD19.

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los componentes de la partícula del VLV necesarios para una infectividad del vector 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 anti-CD19 LVV 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 (WHV) para mejorar la estabilidad del ARN del vector 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 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 Thossea 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

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	☐
Virus ARN	☒
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐
Animal	☐
- mamíferos	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ (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 ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos	☐	
animales	☐	
plantas	☐	
otros	☐	
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
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 ☒	No ☐
En caso afirmativo , especifíquese: Las secuencias del transgén son de origen humano, excepto el péptido de unión (24 aminoácidos), obtenido del virus Thossea 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.	

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

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
-----------------------------	--	-------------------------------------

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí ☐ No ☒ No se sabe ☐ Especifíquese:		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

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 patogenicidad.

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí ☐	No ☒	No se sabe ☐
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		☐
	animales	☐
	plantas	☐
	otros	☐

- 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 inesperados durante el desarrollo no clínico y clínico de BMS-986353.

Además, el anti-CD19 LVV 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 virión de progenie que conducirían a la diseminación de un virus replicante o a la recombinación con otros retrovirus.

El vector lentiviral anti-CD19 LVV 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). Adicionalmente, se añade un plásmido suplementario para aumentar el título del vector lentiviral. 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 asilados de la sangre periférica de pacientes con esclerosis sistémica activa. 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 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 BMS-986353) 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 BMS-986353 usando PCRC específica a las secuencias integradas de VLV.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

En la liberación de lotes, se utiliza PCR cuantitativa (PCRC) para medir las secuencias del vector integradas y detectar la presencia de linfocitos T transducidos, y citometría de flujo para confirmar la expresión e identificar las células que expresan el CAR específico de CD-19.

Para obtener los datos a lo largo del tiempo de la concentración de BMS-986353 en los pacientes, se utiliza una PCR digital en gotas (PCRdd) validada.

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 ensayo clínico (Estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, para comparar la eficacia y la seguridad de BMS-986353, linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) NEX T dirigidos a CD19, frente al tratamiento estándar en participantes con esclerosis sistémica activa (Breakfree SSc). El medicamento BMS-986353 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 Regional de Málaga. Avenida de Carlos Haya, sn. 29010 Málaga

○ Hospital de la Santa Creu I Sant Pau. Carrer de San Quinti 89. 08041 Barcelona ○ Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. As Xubias 84, 15006 A Coruña ○ Hospital Universitario Bellvitge. Carrer de la Freixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. ○
a) Área del lugar (m²): i) lugar real de la liberación (m²): La administración de BMS-986353 tendrá lugar en un entorno clínico, en una sala de hospital. ii) lugar real de la liberación (m²): La administración de BMS-986353 tendrá lugar en un entorno clínico, en una sala de hospital.
b) 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.
c) 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: El OMG no está pensado para liberarse al medio ambiente. BMS-986353 se perfundirá una vez por paciente a una dosis target de 10×10^6 linfocitos T viables positivos para CAR (linfocitos T CAR+).
b. Duración de la operación: Toda la operación, desde el inicio de la descongelación (extracción del almacenamiento con LN2) hasta finalizar la administración de BMS-986353, debe completarse en 2 horas.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El medicamento se administra por vía intravenosa al sujeto en condiciones estándar controladas para el trasplante de células en el centro clínico. BMS-986353 se enviará a un centro clínico en un contenedor de envío validado antes de la administración programada al paciente, y se almacenará en un área restringida. BMS-986353 se descongelará en el centro y se administrará al paciente por personal médico entrenado en los procesos de manejo, administración y contabilidad del producto. El

transporte en el centro del medicamento, del medicamento restante y de las muestras de los participantes del estudio se realiza en un contenedor desinfectable, apropiadamente etiquetado, a prueba de fugas, e irrompible.

Toda manipulación del medicamento en investigación se realizará bajo el nivel de contención adecuado de peligro biológico. El promotor ha asignado un nivel de seguridad biológica 1 (BSL1) a BMS-986353, basándose en la evaluación de riesgo del producto, que cumple las condiciones indicadas en la Tabla 1 del documento *“Buenas prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente”*. Esta guía ha sido aprobada por las autoridades competentes de muchos estados miembros, como España, Alemania, Francia, Italia y Bélgica.

Como se describe, las células humanas modificadas genéticamente mediante vectores lentivirales no pueden proliferar en el ambiente. 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 hecho, el promotor ha mitigado el riesgo de formación de RCL a través del diseño intencionado de las propiedades del vector lentiviral (falta de homología de secuencias entre el provirus y WT-HIV 1/2 y HTLV 1/2 minimizando la recombinación homóloga como mecanismo de generación RCL), las condiciones del proceso de fabricación (separación de los genes virales a través de plásmidos múltiples durante la producción del vector viral), y el control analítico (ausencia demostrada de HIV/HTLV/RCL de los vectores virales. Resultado de esto, se cumple el requerimiento de la guía de que el riesgo de presencia de RCL sea despreciable. Según las condiciones indicadas en la Tabla 1 del documento de la guía, se excluyen las células de pacientes positivos a VIH a través de los criterios de exclusión del protocolo del ensayo clínico; sin embargo, las células de los pacientes positivos a HTLV no se excluyen en la fabricación. Debido a la mínima homología de secuencias, hay un riesgo despreciable de generación de RCL con respecto a la co-infección por HTLV. Basándose en estos puntos y teniendo en consideración la guía, es razonable bajar de grado al medicamento terminado BMS-986353 a BSL1 para actividades posteriores a la fabricación (esto es, post-transducción).

Antes de la administración al paciente, el OMG se contiene en recipientes cerrados dedicados; no habrá actividades en las que personal médico de terceros, puedan entrar en contacto directo con él. La administración de BMS-986353 se realizará en centros médicos especializados equipados para la administración segura de productos celulares y por parte de personal médico con experiencia, debidamente formados en procedimientos de higiene, normas relativas a la seguridad y manipulación de materiales infecciosos. BMS-986353 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, áreas potencialmente contaminadas, y descontaminación y eliminación de potenciales restos, el personal médico llevará un equipo de protección personal adecuado. Cualquier BMS-986353 utilizado parcialmente o no utilizado (material restante en contenedores), los contenedores 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.

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 adicional del centro.

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

BMS-986353 se administrará al paciente en un contexto de entorno hospitalario a temperatura ambiente. El medicamento se almacenará en LN2 hasta la preparación para la administración.

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-986353 está en marcha. No hay datos relevantes aplicables sobre los posibles impactos de las liberaciones previas realizadas con BMS-986353. BMS-986353 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 BMS-986353 se usan en el tratamiento de pacientes con esclerosis sistémica. Cuando se inyectan al paciente, las células BMS-986353 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 en pacientes es muy baja, ya que ningún paciente con VIH+ se ve expuesto a BMS-986353. Se somete a selección a los sujetos antes de la aceptación en el estudio clínico actual con BMS-986353. Ningún producto BMS-986353 se produce a partir 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 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 BMS-986353 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 ☒	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 BMS-986353 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 BMS-986353 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 trasgenes terapéuticos, 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+ se ve expuesto a BMS-986353. 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. Ningún producto BMS-986353 se produce de sujetos positivos para VIH, eliminando así la posibilidad de recombinación de las secuencias provirales insertadas con VIH.
b) De otros organismos al OMG: El medicamento BMS-986353 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 BMS-986353, 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 BMS-986353 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento BMS-986353 (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 BMS-986353 no se libera al medio ambiente. No se espera que se done ningún material genético a otro organismo; solo el paciente para el que se ha fabricado específicamente el producto recibirá BMS-986353. 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 un sujeto humano inmunocompetentes que no sean el donante 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 BMS-986353 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento BMS-986353 (linfocitos T CAR autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Todos los sujetos que reciban BMS-986353 serán vigilados hasta su finalización de la participación en el estudio, la pérdida para el seguimiento o la retirada del consentimiento en cuanto a toxicidades diferidas relacionadas con BMS-986353, la seguridad del vector viral, el estado de la enfermedad, el estado de la supervivencia, tratamientos posteriores, etc., cada 3 meses durante el primer año, y después cada 6 meses hasta el final del ensayo (3 años después recibir BMS-986353). 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. Para pacientes en el brazo del estándar de tratamiento que posteriormente reciben BMS-986353, la monitorización será cada 3 meses hasta el final del ensayo (1 años después de recibir BMS-986353) y se les preguntará para incluirse en el 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) se recogerán 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 90 días después de la perfusión de BMS-986353. Después de los 90 días tras la perfusión de BMS-986353 y hasta el final del estudio, solo se recogerán los siguientes AA:

- Todos los AA y AEG potencialmente relacionados con BMS-986353 o procedimientos de estudio.
- Todas las nuevas malignidades independientemente de su relación con BMS-986353 o los procedimientos de estudio.

Se realizará monitorización del OMG mediante PCRdd los días 1, 4, 8, 11, 15, 22, 29, 85, 169, 253, 337, 505, 673, 841, 1009, y en el momento de la visita de monitorización de la enfermedad (si procede) durante los primeros tres años después de la perfusión. Los pacientes en el brazo del estándar de tratamiento que posteriormente reciben BMS-986353 seguirán el mismo esquema de monitorización hasta el Día 337. Después de la visita del día 1009 para los pacientes en el brazo de BMS-986353 o de la visita del día 337 para los pacientes en el brazo del estándar de tratamiento y los que hayan cruzado al brazo de BMS-986353, se pedirá a los sujetos que se incorporen a un estudio de seguimiento a largo plazo para continuar monitorizando la persistencia del OMG hasta 15 años después de la infusión, durante los cuales se realizarán pruebas de PCRc/PCRdd cada 6 meses mientras el transgén siga siendo detectable durante 2 visitas consecutivas mientras el transgen permanezca detectable durante 2 visitas de seguimiento consecutivas.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La sala del centro debe ser limpiada y sanitizada de acuerdo con los procedimientos del centro. Cualquier medicamento en investigación (MEI) no utilizado que entre en contacto con el MEI debe desecharse de acuerdo con la política de desechos peligrosos del centro para el material clínico peligroso y los Organismos Modificados Genéticamente (OMG).

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 BMS-

986353 incluidos el(los) recipiente(s) del producto, equipos de administración IV y cualquier suministro empleado en la preparación que haya estado en contacto con BMS-986353.

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier producto no utilizado y material potencialmente contaminado después de la administración debe eliminarse de acuerdo con política del centro para eliminación de riesgos biológicos para material clínico peligroso y 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.

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. BMS-986353 (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 BMS-986353 (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 BMS-986353 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 BMS-986353 (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 BMS-986353 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.