

**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/26/19
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	17/08/2026
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I, multicéntrico y abierto de BMS 986527, células T alogénicas procedentes de donantes sanos con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido a CD70, administradas en monoterapia o en nuevas combinaciones, en participantes con carcinoma de células renales de tipo células claras (ccRCC)
e) Período propuesto para la liberación:	Desde diciembre de 2026 hasta noviembre de 2030

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Ballycoolin, Dublín 15, D15 T867, Irlanda
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	☐
Virus ARN	☐
Virus ADN	☐
Bacteria	☐
Hongo	☐

Animal	☐
- mamíferos	☒ Linfocitos T (humanos) alogénicos modificados genéticamente
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐ especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Homo*

Especie: *sapiens* (Linfocitos T modificados genéticamente)

BMS-986527 es un medicamento en investigación producido a partir de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) de origen alogénico, derivadas de donantes sanos, dirigidas contra el grupo de diferenciación 70 (CD70), destinado al tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales de células claras (CCRCC). El producto se obtiene a partir de células T de donantes sanos, aprovechando tecnologías de edición génica y modulación de proteínas. El CAR dirigido frente a CD70 y un antígeno de histocompatibilidad (HLA) modificado se insertarán (*knock-in*, KI) en loci específicos. Tanto el transgén del CAR como el del HLA se introducen mediante recombinación dirigida por homología (*homology-directed recombination*, HDR) mediada por vectores recombinantes del virus adenoasociado serotipo 6 (rAAV6).

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

La integración (inserción) de las secuencias HLA-E y CAR están mediadas por reparación dirigida por homología, que produce modificaciones genéticas estables en los linfocitos T y, por lo tanto, genera modificaciones duraderas en el genoma de la célula huésped. La integración estable a lo largo del tiempo se monitoriza como parte de los ensayos de estabilidad del producto.

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: BE, DE, FR, IT, NL	

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:
- Número de la notificación:

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:
- Número de la notificación:

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

No se prevé ningún impacto ambiental derivado del uso propuesto de BMS-986527, ya que el medicamento se suministrará al centro sanitario para su perfusión intravenosa al paciente y no llegará al medio ambiente en general. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Además, las células transducidas no son viables en entornos externos al paciente.

La persistencia y replicación del vector viral en el medio ambiente es altamente improbable debido al uso de vectores AAV no capaces de replicarse. El único mecanismo por el cual podría ocurrir la recombinación seguida de la movilización es a través de la infección simultánea de las células con el vector clínico, el virus AAV de tipo natural y un virus auxiliar (infección triple), lo cual se considera un evento improbable (Buenas prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente - Versión 5).

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	☒
- insectos	☐
- peces	☐
- otro animal	☐
(especifique el phylum y la clase) Humano	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H.Sapiens</i>
iv) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
v) Cepa: Células T
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No aplicable
i) Nombre vulgar: Linfocitos T humanos, células T

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 son aplicables a las 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 células humanas

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí ☐ No ☐ No aplicable a células humanas

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua	☐
Suelo, en libertad	☐
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	☐
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	☐
En simbiosis con animales	☐
Otros , (especifíquense): No aplicable a células humanas	

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No aplicable a células humanas

5. a) Técnicas de detección

Técnicas de análisis de células sanguíneas habituales

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas de análisis de células sanguíneas habituales

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 ☒

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 prepara a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de donantes sanos, obtenidas mediante un procedimiento de leucoaféresis estándar. Los linfocitos T alogénicos no son patógenos y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano.

El material de origen para la leucoaféresis sanguínea alogénica se somete a controles para detectar enfermedades transmisibles. Los donantes son seleccionados y sometidos a pruebas de acuerdo con el protocolo del estudio clínico. El riesgo asociado es similar al de la sangre y/o los tejidos humanos, que pueden contener patógenos transmitidos por la sangre.

8. Información sobre reproducción

No aplicable a células T humanas.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplicable
--

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplicable
--

c) Modo de reproducción	Sexual ☐	Asexual ☐
d) Factores que afectan a la reproducción: No aplicable		

9. Capacidad de supervivencia

No aplicable, los linfocitos T modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el medio 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 (especifiquense): No aplicable a células humanas	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
La supervivencia de los linfocitos T humanos fuera del cuerpo humano requiere soluciones complejas, controles ambientales y físicos, como medios especiales, temperatura y CO ₂ . Sin estos controles y en el entorno general, los linfocitos T humanos no sobrevivirán.	

10. a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse entre personas mediante perfusión o inyección. No existen mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano; por lo tanto, no se espera ninguna diseminación en el medio ambiente.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No aplicable

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)

Ninguno

C. Información sobre la modificación genética

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): Creación de inserciones/deleciones en tres locus genómicos previstos.	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El producto será modificado genéticamente utilizando la tecnología de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y espaciadas regularmente (CRISPR) para inactivar locus y así anular la actividad de injerto contra huésped y huésped contra injerto, y mejorar la función de los linfocitos T. Se insertará un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido a CD70 y un antígeno de histocompatibilidad (HLA) modificado genéticamente en los locus correspondientes. Tanto el transgén CAR como el transgén HLA se aportan mediante recombinación dirigida por homología mediada por el vector viral adenoasociado recombinante de serotipo 6 (rAAV6).

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 (especifiquense):
b) Identidad del vector: Los dos vectores AAV son vectores virales adenoasociados recombinantes deficientes para la replicación del serotipo 6: • v20074 que codifica el transgén CAR anti-CD70 • v20072 que codifica la molécula HLA
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los vectores son AAV Serotipo 6, que ha demostrado tener tropismo por células hematopoyéticas y diversos tejidos, incluidos músculo esquelético, corazón, pulmón e hígado (Issa, S.S., Shaimardanova, A. A., Solovyeva, V.V., and Rizvanov, A. A. (2023). Various AAV Serotypes and Their Applications in Gene Therapy: An Overview. Cells. 12(5):785). Los vectores adenoasociados recombinantes no son capaces de replicarse y no codifican ningún gen patógeno. No se espera que la suspensión de células transducidas administrada al paciente contenga partículas virales con capacidad de replicación.
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable Sí ☒ No ☐ Resistencia a los antibióticos ☐ Otras, (especifiquense) Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No aplicable. Para la fabricación de este producto CAR T se utilizan dos vectores AAV: uno que codifica la proteína HLA y otro que codifica la proteína CAR anti-CD70. Ambas se expresan en la superficie de las células CAR T, lo que proporciona un fenotipo identificable.
e) Fragmentos constituyentes del vector Vector v20072 El genoma del vector v20072 contiene el transgén HLA flanqueado en ambos extremos por grupos de homología del locus de inserción objetivo y repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV2. Vector v20074 El genoma del vector v20074 contiene el casete cuádruple de ARNhc sintético y el CAR dirigido al transgén humano CD70, flanqueado en ambos extremos por grupos de homología del locus de inserción objetivo y repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV2.
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?

i) transformación	☐
ii) microinyección	☐
iii) macroencapsulación	☐
iv) macroinyección	☐
v) otros, (especifíquense):	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Los insertos proporcionados por los vectores rAAV v20072 y v20074 consisten en secuencias necesarias para la expresión y producción del antígeno de histocompatibilidad y del transgén CAR terapéutico, respectivamente. El rAAV v20074 también contiene cassettes de shRNA diseñados para reducir o silenciar ("knock-down") la expresión de proteínas, con el fin de limitar la inhibición de las células CAR-T por ligandos endógenos y potenciar la función de los linfocitos T.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: A continuación, se detallan los componentes del transgén HLA en el vector rAAV v20072, y se incluyen el origen y la función de cada componente: El transgén HLA incluye un polipéptido T2A de autocorte del virus Thosea Asigna para separar la molécula HLA de la molécula del locus endógeno; un péptido señal humano para la expresión en la superficie del transgén HLA; y una secuencia de transgén HLA humana para reducir la actividad del huésped frente al injerto. A continuación, se detallan los componentes del transgén CAR en el vector rAAV v20074, y se incluyen el origen y la función de cada componente: El CAR v20074 incluye un péptido señal humano para la expresión superficial del CAR; una casete de ARNhc cuádruple para regular negativamente la expresión de proteínas diana; una región bisagra humana para proporcionar espacio al scFv desde la membrana celular; un dominio transmembrana humano para el anclaje a la membrana celular; un dominio coestimulador humano para la señalización del CAR.
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG Véase la respuesta a C.6(b)
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 de inserción y su origen se enumeran en la Sección C.6.

La secuencia del transgén HLA es de origen humano, a excepción del péptido conector, que proviene del virus Thosea Asigna.

La secuencia del transgén anti-CD70 es de origen humano, a excepción del VHH anti-CD70 (dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo formado únicamente por cadenas pesadas), que proviene de una alpaca.

i)	Orden y taxón superior (animales): Primate/ Artiodáctilo
ii)	Familia (plantas): -
iii)	Género: Homo/ Thosea / Lama
iv)	Especie: Homo sapiens / Thosea Asigna / Lama Pacos
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: No aplicable		

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:	
Thosea Asigna está clasificada como Grupo de Riesgo 1, a partir de la cual se codifica un polipéptido de autocorte en uno de los vectores rAAV. Ni los seres humanos ni las alpacas están clasificados según las normas comunitarias vigentes.	

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

La integración dirigida del transgén CAR y el transgén HLA mediante reparación dirigida por homología, combinada con la edición genética mediada por CRISPR, da como resultado modificaciones genéticas estables y duraderas en el genoma de la célula T alogénica.

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 ni patógeno ni dañino. Las células modificadas genéticamente no pueden sobrevivir fuera del paciente.

Además, los vectores rAAV utilizados para transducir los linfocitos T no son capaces de replicarse y todos los lotes deben dar negativo en la prueba de AAV con capacidad de replicación (rcAAV) antes de su uso en la fabricación del producto CAR T. El único mecanismo por el cual podría producirse la recombinación seguida de la movilización es mediante la infección simultánea de las células con el vector clínico, el virus AAV de tipo natural y un virus auxiliar (infección triple), lo cual se considera un evento improbable. En caso de recombinación, el producto recombinado no sería patógeno ni dañino para las personas.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El OMG, es decir el medicamento BMS-986527, no se libera al medio ambiente y no es estable en condiciones ambientales no controladas. Los participantes serán monitorizados para detectar la presencia del OMG tras la perfusión mediante métodos basados en PCR y/o secuenciación de nueva generación (NGS) y/o citometría de flujo.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: PCR y citometría de flujo

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de esta liberación es llevar a cabo un estudio de fase I, multicéntrico y abierto, de BMS-986527, linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) alogénicos dirigidos a CD70 de donantes sanos, como monoterapia o en nuevas combinaciones en participantes con carcinoma de células renales de células claras (CCRCC). El fármaco BMS-986527 no se liberará al medio ambiente y se administra por vía intravenosa mediante un protocolo altamente controlado a un número limitado de pacientes que participan en el estudio clínico. No se prevén efectos medioambientales.

Cabe señalar que los vectores rAAV6 se utilizan únicamente para transducir las células alogénicas ex vivo en una instalación de fabricación controlada conforme a las normas GMP, ubicada fuera de la UE.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí ☐	No ☒
En caso afirmativo, especifíquese:	

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): - Hospital Universitario 12 de octubre: Avda. Córdoba S/N, 28041 Madrid (España) - START Madrid-FJD, Hospital Fundación Jiménez Díaz: Avenida Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, España
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): La administración del producto tendrá lugar en un entorno clínico, en una habitación de hospital. ii) área de liberación más amplia (m ²): La administración del producto tendrá lugar en un entorno clínico, en una habitación de hospital.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No aplicable
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No aplicable

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El organismo modificado genéticamente (OMG) no se libera al medio ambiente, sino que se administra mediante perfusión intravenosa. BMS-986527 se perfundirá/administrará una sola vez en un rango de dosis, por ejemplo, hasta 1×10^9 células T CAR por paciente/por administración.
b. Duración de la operación: La duración de la administración es de aproximadamente 30 a 60 minutos, que es el tiempo necesario para administrar el medicamento al paciente durante el ensayo clínico y monitorizar sus constantes vitales.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El OMG se administra por vía intravenosa al paciente en un entorno hospitalario. El

personal encargado de la administración seguirá las precauciones universales. El organismo modificado genéticamente (OMG) permanecerá contenido en todo momento, no se liberará al medio ambiente y no puede sobrevivir en el entorno general.

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

BMS-986527 se administrará a los pacientes en un entorno hospitalario a temperatura ambiente.

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

No aplicable

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):	Primates
ii) Familia (plantas):	NA
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	<i>H. sapiens</i>
v) Subespecies:	Homo sapiens sapiens
vi) Cepa:	células T
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	NA
viii) Patovar:	NA
ix) Nombre vulgar:	linfocitos T humanos, células T

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

Los linfocitos CAR T se perfundirán a los pacientes del ensayo clínico. BMS-986527 se dirige a las células CD70-positivas para su eliminación en un esfuerzo por controlar la actividad del carcinoma de células renales de células claras (CCRCC).

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

Ninguno

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: Los linfocitos CAR T (OMG) no se liberan al medio ambiente y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo del paciente.		

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

No aplicable a este producto de linfocitos CAR T. Los linfocitos CAR T (OMG) no

se liberan al medio ambiente y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo del paciente. 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 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

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: No es posible
b) De otros organismos al OMG: No es posible
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No aplicable

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

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

Ninguno

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la perfusión en el paciente, se realizará un seguimiento de los linfocitos CAR T positivos mediante métodos basados en PCR y citometría de flujo que cuantifican los niveles de secuencia del medicamento y la expresión de CAR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable. El medicamento no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento 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 no se libera al medio ambiente y no existe ningún mecanismo para la transferencia del material genético donado a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplicable. El medicamento no se libera al medio ambiente. Además, el producto farmacéutico no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

5. Duración del seguimiento

Se realizará un seguimiento o monitorización a los participantes para detectar la presencia de OMG después de la perfusión mediante métodos basados en PCR y/o secuenciación de nueva generación (NGS) y/o citometría de flujo. El seguimiento continuará durante los dos años que dura el ensayo clínico y hasta 15 años después de la perfusión, siempre que las secuencias del medicamento sigan siendo detectables.

6. Frecuencia del seguimiento

El seguimiento de los OMG se realizará mediante métodos basados en PCR y/o NGS al menos semanalmente durante el primer mes posterior a la perfusión, mensualmente durante los meses 2 y 3, y luego a intervalos de no más de 6 meses durante los dos primeros años posteriores a la perfusión. Se realizará un seguimiento mediante citometría de flujo en paralelo hasta el tercer mes posterior a la perfusión. Tras la visita del mes 24/finalización del estudio, se pedirá a los pacientes que se inscriban en un estudio de seguimiento a largo plazo en el que la vigilancia de los OMG continuará hasta el año 15, siempre que las secuencias del medicamento sigan siendo detectables. También se realizará un seguimiento de los organismos modificados genéticamente (OMG) si un paciente desarrolla un nuevo tumor maligno durante su inclusión en el estudio de fase I de BMS-986527 o en el estudio de seguimiento a largo plazo.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La sala del centro sanitario deberá someterse a una limpieza y desinfección estándar de acuerdo con los procedimientos de la institución. Estos procedimientos garantizarán una manipulación segura y evitarán cualquier vertido al medio ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se aplica ningún tratamiento posterior a la liberación del OMG, aparte de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados como se describe en I.3.b. Los linfocitos T humanos requieren soluciones complejas y controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles en el entorno general, los linfocitos T no sobrevivirán.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Cualquier producto parcialmente no utilizado (restante en el/los envase(s) del producto) y materiales utilizados para la administración de BMS-986527, incluidos el/los envase(s) del producto, los equipos de administración intravenosa y cualquier suministro utilizado en la preparación que haya estado en contacto con BMS-986527.

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier medicamento en investigación no utilizado y cualquier material que haya estado en contacto con el mismo deben desecharse de acuerdo con la política de eliminación de materiales biopeligrosos del centro para el material clínico peligroso y de acuerdo con las medidas de seguridad de eliminación del material biopeligroso en vigor en el centro para patógenos transmitidos por la sangre o material de pacientes potencialmente infeccioso.

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

En los hospitales y centros de investigación existen políticas y procedimientos estándar para el tratamiento de los residuos médicos que pueden contener patógenos transmitidos por la sangre. BMS-986527 (medicamento) no es viable en el medio ambiente fuera del organismo. No es posible que el medicamento se propague al medio ambiente.

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

En caso de vertido accidental de BMS-986527 (medicamento), la descontaminación se realiza de acuerdo con los procedimientos de vertido del hospital, tales como el

uso de equipo de protección personal, la cobertura del vertido con almohadillas absorbentes, la aplicación de desinfectante aprobado por el hospital durante el tiempo de contacto adecuado y la eliminación de los residuos como material biopeligroso. El personal del estudio en el centro involucrado en la administración del medicamento del estudio recibirá formación completa sobre los requisitos del estudio y sobre los procedimientos del centro sanitario.

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 es aplicable, ya que no habrá plantas, animales ni tierra en el centro sanitario donde se administre el medicamento al paciente.

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

Los pacientes son monitorizados durante 2 años después de la perfusión de BMS-986527 según el protocolo clínico. Una vez finalizado el estudio, los pacientes serán incluidos en un estudio de seguimiento a largo plazo independiente (véanse los puntos H.5 y H.6).

Además, los linfocitos T humanos requieren soluciones complejas y controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles, en el entorno general los linfocitos T no sobrevivirán. Por lo tanto, no se prevén efectos indeseables para el medio ambiente.