

**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**

Solicitud de autorización de uso de ide-cel genéticamente modificado (también conocido como BMS-986395 y bb2121) en España

a) Estado miembro de la notificación: España
b) Número de la notificación: B/ES/23/08
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 23/05/2023
d) Título del proyecto: Ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3 para comparar la eficacia y seguridad de idecabtagene vicleucel con lenalidomida de mantenimiento frente a lenalidomida de mantenimiento sola en participantes adultos con mieloma múltiple recién diagnosticado que han presentado una respuesta subóptima tras el trasplante autólogo de células madre (KarMMa-9)
e) Período propuesto para la liberación: Desde el 27 de julio de 2023 hasta finales de 2031.

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: El promotor del estudio es Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, Estados Unidos (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 autólogos humanos 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, denominado ide-cel, consiste en una población de linfocitos T autólogos de *Homo sapiens* transducidos con el vector lentiviral (VLV) CAR anti-BCMA02, el cual codifica un receptor de antígenos quiméricos (CAR) que actúa de forma selectiva sobre el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) humano.

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

El transgén CAR anti-BCMA se introduce en los linfocitos T mediante transducción con un lentivirus autoinactivador (*self-inactivating*, SIN) de tercera generación incapaz de replicarse. Dado que el vector viral se integra en el genoma del hospedador, las secuencias CAR estarán presentes como una parte integral estable del ADN del paciente en los linfocitos T transducidos. El vector lentiviral (VLV) está diseñado de modo que codifica únicamente los genes necesarios para la expresión del receptor de antígenos quiméricos y carece de los genes que se requieren 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: AT; BE, CZ, DK, DE, FR, GR; IT; PL; RO;	

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: BE
- Número de la notificación: LNE/AMV/HB/PB/CL/vr AMV/SBB219.2017 /0768R (N.º referencia de la renovación LNE/AMV/HB/PB/CL/vr AMV/SBB219.2019/1023); LNE/ AMV /HB/PB/CL/vr AMV /SBB219.2018/1016R
- Estado miembro de la notificación: FR
- Número de la notificación: DUO N.º. TG 4004, TG 4329, TG 3754, TG 3788, TG 6500, DUO N.º 5549, DUO N.º. 5622, DUO N.º 5547, DUO N.º 5403
- Estado miembro de la notificación: DE
- Número de la notificación: B/DE/19/PEI3673, B/DE/19/PEI3525, B/DE/17/PEI3269
- Estado miembro de la notificación: IT
- Número de la notificación: BO/IC/Op2/18/002, BG/IC/Op2/18/001, BO/IC/Op2/18/003, BO/IC/Op2/19/004, TO/IC/Op2/19/011
- Estado miembro de la notificación: NL
- Número de la notificación: B/NL/19/005
- Estado miembro de la notificación: ES
- Número de la notificación: B/ES/17/18, B/ES/18/26, B/ES/18/30, B/ES/20/20
- Estado miembro de la notificación: SE
- Número de la notificación: bb2121-MM-003 (EudraCT 2018-001023-38)

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: CA
- Número de la notificación: N.º identificación del expediente: HC6-024-e205514, Control N.º: 211603; N.º identificación del expediente: HC6-024-e218933, Control N.º: 218933.
- Estado miembro de la notificación: JP
- Número de la notificación: No procede
- Estado miembro de la notificación: NO
- Número de la notificación: 18/30232-11
- Estado miembro de la notificación: GB
- Número de la notificación: CHG:0046; 850: HM19/121856.
- Estado miembro de la notificación: EE. UU.
- Número de la notificación: No procede

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

No se prevé ningún impacto ambiental por la administración del producto terminado ide-cel a los sujetos del ensayo clínico CA089-1043. El producto terminado ide-cel se suministra al centro clínico para su perfusión en el paciente mediante la vía intravenosa. Por consiguiente, la liberación de los linfocitos T autólogos transducidos se limita a la administración en pacientes dentro de un entorno hospitalario y no alcanzará el medio ambiente en gran medida. No existen mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Las células transducidas no son viables en ambientes fuera del paciente. No es posible la persistencia y replicación virales en el ambiente debido a que se trata de un VLV incompetente para la replicación

**B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG**

**1. Identificación del organismo receptor o parental**

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T autólogos humanos
- 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: Ser humano

**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  Las preguntas 3b-3d no se aplican a células humanas

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Micronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí

No  No se aplica a células humanas

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

Sí

No  No se aplica 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 se aplica a células humanas

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

Esto no se aplica a ide-cel puesto que es una población de linfocitos T humanos prevista para uso autólogo. El material de partida de células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) se obtiene mediante aféresis del paciente, seguida de la elaboración de ide-cel y la perfusión al mismo paciente.

5. a) Técnicas de detección

PCR cuantitativa y técnicas comunes de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo).

5. b) Técnicas de identificación

PCR cuantitativa y técnicas comunes de análisis de células sanguíneas (p. ej., citometría de flujo).

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Los linfocitos T humanos no se clasifican bajo las reglas comunitarias existentes.
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 deriva de linfocitos T autólogos aislados a partir de la sangre periférica de los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que han presentado una respuesta subóptima tras el trasplante autólogo de células madre (TACM). 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.

Los pacientes son sometidos a pruebas de detección del VIH, VHB y VHC durante el cribado (antes de la donación de sangre) y excluidos del ensayo clínico si dan positivo o tienen antecedentes de infección por VIH, o si los resultados de las pruebas corroboran una infección activa por VHB y VHC (Nota: se permiten los participantes con un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa para la hepatitis B negativo o un ensayo de ARN del virus de la hepatitis C negativo para la cuantificación de la carga viral de la hepatitis B o C). Los participantes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B y/o el anticuerpo anti-core de la hepatitis B con una carga viral negativa son candidatos y deberá valorarse que reciban un tratamiento antiviral profiláctico. Los participantes con un historial previo de hepatitis C activa o crónica con una carga viral negativa son candidatos y deberá valorarse que reciban un tratamiento antiviral profiláctico. Además, se excluyen del estudio los participantes con infecciones sistémicas y no controladas, que no mejoran a pesar de utilizar los antimicrobianos adecuados o que precisan antimicrobianos por vía intravenosa (IV) para su control en el momento del cribado.

El material fuente de la leucaféresis de sangre autóloga se controla mediante agentes adventicios virales según las normas específicas de cada país. Las pruebas de agentes adventicios (incluidos el VIH, VHB, VHC, sífilis y HTLV-1/2) se realizan en muestras de sangre que se obtienen en el momento de la leucaféresis o en los 7 días posteriores a la donación. El promotor procesará las células excepto en los casos en los que el paciente no cumpla los criterios de inclusión en el ensayo clínico según se detalla en el protocolo clínico.

## 8. Información sobre reproducción

Esta información no se aplica a los 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 puesto que los linfocitos T humanos no pueden sobrevivir en el 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		
A fin de sobrevivir fuera del cuerpo humano, los linfocitos T humanos requieren soluciones complejas, además de controles ambientales y físicos, como medios especiales, temperatura y CO <sub>2</sub> . Sin estos controles en el medio ambiente general, los linfocitos T no sobrevivirán.		

**10. a) Vías de diseminación**

Los linfocitos T humanos pueden transmitirse de una persona a otra únicamente por medio de una perfusión o inyección. No existen mecanismos de diseminación fuera del cuerpo humano; por lo tanto, no se prevé que ocurra diseminación en el medio ambiente.

**10. b) Factores que afectan a la diseminación**

En caso de que los linfocitos T humanos se perfundan o inyecten en un receptor humano distinto del paciente autólogo, una respuesta mediada por células inmunitarias eliminará con rapidez las células sanguíneas diseminadas.

**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)**

Se hace referencia a los números de notificación proporcionados en respuesta a la pregunta A.5 de este formulario.

**C. Información sobre la modificación genética**

**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**

Los linfocitos T humanos autólogos transducidos *ex vivo* con el VLV CAR anti-BCMA02 conducen a la integración del transgén CAR específico de BCMA en el genoma del hospedador, lo que resulta en la expresión de CAR anti-BCMA02 en la superficie de los linfocitos T. Los linfocitos T ide-cel CAR se redirigen eficazmente hacia el reconocimiento y lisis de las células que expresan BCMA, incluidas las células malignas.

**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 (especifíquese):	
b) Identidad del vector:	
El vector es un vector lentiviral recombinante, con replicación defectuosa, autoinactivador ( <i>self-inactivating</i> , SIN), basado en el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y que codifica un CAR específico del BCMA.	

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Los vectores lentivirales de este tipo son capaces de transducir células de animales e insectos. Sin embargo, es importante destacar que el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 no es capaz de replicarse y tampoco codifica genes patógenos.

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

El vector lentiviral contiene un gen CAR específico que codifica para el receptor de células T anti-BCMA. Cuando se expresa, este gen proporciona un fenotipo identificable.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Esto no procede ya que no hay genes de resistencia a antibióticos presentes en el VLV CAR anti-BCMA. Los plásmidos utilizados en el proceso de producción del VLV en suspensión utilizan un sistema de selección sin antibióticos y se denominan plásmidos sin antibióticos (*antibiotic free*, AF). Los plásmidos AF se prepararon a partir de un conjunto de plásmidos que contienen el gen de resistencia a ampicilina. Se utilizaron técnicas estándar de biología molecular para sustituir el gen de resistencia a ampicilina de la estructura base del plásmido por ARN antisentido ARN-out (sin antibióticos). No se realizó ninguna otra manipulación de los elementos estructurales del plásmido.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El CAR RNA anti-BCMA02 está empaquetado por proteínas virales que están englobadas dentro de una envoltura lipídica que forma la partícula LVV. Estas proteínas esenciales están codificadas por tres plásmidos de empaquetamiento que se utilizan para transfectar células HEK293T durante la producción de LVV. Las funciones codificadas por los tres plásmidos son: 1) el dominio de codificación gag-pol del VIH-1 para proteínas estructurales y enzimas virales, 2) la glicoproteína de la cubierta VSV-G, que se usa en lugar de la proteína gp120 de la cubierta del VIH, y 3) la proteína Rev del VIH-1, una proteína no estructural que aumenta la estabilidad y la exportación nuclear del genoma del ARN viral.

La partícula CAR LVV anti-BCMA02 contiene dos copias del genoma viral que está codificado por el plásmido de transferencia pBB-BCMA02. La función de anti-BCMA02 CAR LVV durante la fabricación del producto terminado es transferir el genoma del ARN a los linfocitos T, transcribir de forma inversa el ARN viral en ADN e integrar el ADN proviral que porta el gen anti-BCMA02 CAR en el genoma de los linfocitos T. Debido a la ausencia de genes virales en el LVV, los provirus integrados son incapaces de replicarse.

El ARN anti-BCMA02 CAR LVV también codifica varios elementos virales, incluidas las repeticiones terminales largas (LTRs) que dirigen la transcripción inversa y la integración de la forma proviral, un elemento sensible a Rev que permite un aumento de la estabilidad del ARN viral mediado por Rev, y un tracto central de polipurina que se requiere para una transcripción inversa eficiente. El 3' LTR se modificó para eliminar el promotor/potenciador en la región U3 y confiere propiedades SIN a la forma proviral integrada. La modificación SIN elimina 400 pb, incluida la caja TATA y los sitios de unión para los factores de transcripción Sp1 y NF- $\kappa$ B, y se transfiere a la LTR 5' durante la transcripción inversa. Por lo tanto, los LTR en la forma proviral integrada son transcripcionalmente inactivos y están muy deteriorados para la síntesis de ARN viral de longitud completa en las células T transducidas. Los SIN LTR también reducen el potencial de afectar la transcripción de regiones codificantes celulares adyacentes al sitio de integración viral. Además, el codón de inicio de la traducción presente en el fragmento del gen gag que forma parte de la señal de empaquetamiento de Psi se ha mutado a un codón de terminación de la traducción, lo que impide la producción de cualquier proteína Gag.

a) 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 B. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

No procede.

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

a) Composición del fragmento de inserción: Esto se resume a continuación en el punto 6(c).
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Esto se resume a continuación en el punto 6(c).

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

**Fragmento de inserción:** Repetición de VIH-1, secuencias de empaquetamiento  $\Psi$  y PBS de sitio 5 únicas

**Fuente:** pNL4-3; Número de acceso de referencia de GenBank M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

**Función:** Requerido para la inserción de ADN provirus en el cromosoma

**Fragmento de inserción:** Región gag del VIH-1

**Fuente:** pNL4-3 GenBak Referencia Acceso #M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

**Función:** Estructuras secundarias necesarias para el empaquetado de vectores

**Fragmento de inserción:** Tracto de polipurina central del VIH-1 (cPPT)

**Fuente:** pNL4-3 GenBak Referencia Acceso #M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

**Función:** Necesario para la transcripción inversa

**Fragmento de inserción:** Elemento de respuesta Rev (RRE) de la región env del VIH-1

**Fuente:** PgTAT-CMV GenBank Referencia Acceso #M14100.1 (Malim et al, 1988)

**Función:** Sitio de unión para Rev, para el empaquetamiento eficiente del ARN del vector

**Fragmento de inserción:** Promotor del MND

**Fuente:** pccl-c-MNDU3c-x2 (Challita et al., 1995)

**Función:** Impulsa la expresión específica de células T

**Fragmento de inserción:** Anti-BCMA02 scFv (VL-linker-VH)

**Fuente:** Sintético

**Función:** Reconoce el antígeno BCMA en las células tumorales

**Fragmento de inserción:** CD8a bisagra y región transmembrana

**Fuente:** Número de acceso de referencia de GenBank NM\_001768 (Milone et al., 2009)

**Función:** Asegura la correcta conformación del receptor de células T

**Fragmento de inserción:** Dominio de señalización CD137 (4-1BB)

**Fuente:** Número de acceso de referencia de GenBank NM\_001561 (Milone et al., 2009)

**Función:** Asegura la correcta función del receptor de células T

**Fragmento de inserción:** Dominio de señalización de CD3- $\zeta$

**Fuente:** Número de acceso de referencia de GenBank NM\_000734 (Milone et al., 2009)

**Función:** Asegura la correcta función del receptor de células T

**Fragmento de inserción:** Región única 3' del VIH-1 y región repetida.

**Fuente:** pNL4-3; Número de acceso de referencia de GenBank M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

**Función:** Requerido para la inserción de ADN provirus en el cromosoma

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 de inserción CAR y su origen se enumeran en la Sección C.6.(c). Las secuencias de inserción CAR son todas derivadas de humanos.

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Humano
iv) Especie: Humano
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"/>

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		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

<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 específico de BCMA se introducen en los linfocitos T mediante transducción con un vector lentiviral autoinactivado incompetente para la replicación. Debido a la integración del vector viral en el genoma del huésped, las secuencias CAR estarán presentes en una parte estable integral del ADN del huésped en las células transducidas durante el tiempo que persistan las células después de la perfusión. El transgén CAR insertado codifica únicamente los genes necesarios para la expresión del CAR específico de BCMA y carece de los genes que se requieren 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"/>
<p>En caso afirmativo: No procede.</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 150px;">otros <input type="checkbox"/></p>		

- 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 notificado problemas de seguridad durante el desarrollo clínico y no clínico de ide-cel.

Además, el VLV 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 viriones de progenie que conducirían a la diseminación de un virus replicante o aumentarían la probabilidad de recombinación con otros retrovirus. El VLV utiliza un sistema de tercera generación de genoma dividido en el que los plásmidos que codifican los segmentos y los genes necesarios para formar el vector viral están segregados en tres plásmidos colaboradores separados: la glucoproteína de la cubierta (que no procede de un lentivirus) está en un plásmido, los genes gag y pol en otro plásmido (obtenido del VIH-1) y el gen rev en un tercer plásmido (obtenido del VIH-1). El transgén está codificado en un plásmido de transferencia (obtenido del VIH-1 pero autoinactivado debido a la delección en el 3'LTR). Todas las secuencias se facilitan in trans mediante transfección de plásmidos a la línea celular HEK-293T que solo permite la expresión transitoria de estos constructores durante la etapa de producción del vector viral. El riesgo de RCL 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 solo 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).

De acuerdo con las condiciones y los pasos de lavado del proceso de fabricación, se espera que no haya partículas de vector lentiviral infecciosas residuales presentes en el producto terminado ide-cel.

Finalmente, los linfocitos T no pueden sobrevivir fuera del paciente. Las células no son patógenas y no pueden persistir ni replicarse en el ambiente u otros organismos. Los pacientes son sometidos a la prueba del VIH durante el cribado y se les excluye del ensayo si dan positivo, eliminando así el riesgo de recombinación con cualquier VLV restante en el producto terminado.

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las células transducidas con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 (es decir, el producto terminado ide-cel) no se liberan al medio ambiente, y tampoco son estables en condiciones ambientales no controladas. Después de la administración del

producto, se vigila a los pacientes en cuanto a la persistencia de ide-cel utilizando PCRc específica para las secuencias del VLV integradas.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

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

## F. Información sobre la liberación

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

El producto terminado ide-cel (linfocitos T transducidos) no se libera al medio ambiente. Se administrará por vía intravenosa a los sujetos inscritos en los estudios de ide-cel como tratamiento del mieloma múltiple en condiciones altamente controladas para el trasplante de células en el centro del estudio clínico. Las células transducidas pueden migrar hacia la médula ósea o pueden permanecer en la circulación periférica con posterioridad a la perfusión.

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):

- Clínica Universitaria de Navarra - Avenida Pio XII 36, Pamplona 31008
- Hospital Universitario de Salamanca - Paseo de San Vicente 182, Salamanca 37007
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe - Avda. Fernando Abril Martorell 106, Valencia 46026
- Hospital Clinic de Barcelona - C/ Villarroel 170, Barcelona 08036
- Institut Català d'Oncologia (ICO) Hospitalet - Granvia de L'Hospitalet 199-203, L'Hospitalet de Llobregat 08908
- Institut Català d'Oncologia (ICO) Badalona - Ctra. Canyet s/n, Badalona (Barcelona) 08916
- Hospital Universitario 12 de Octubre - Av de Córdoba s/n, Madrid 28041

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

- i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No procede dado que la administración de ide-cel al paciente se producirá en una sala del hospital

<p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): No procede dado que la administración de ide-cel al paciente se producirá en una sala del hospital</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede dado que la liberación se producirá durante un estudio clínico en centros sanitarios</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede dado que la liberación se producirá durante un estudio clínico en centros sanitarios</p>

#### 4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El OMG no está pensado para liberarse al medio ambiente. Ide-cel será perfundido una vez por paciente a un rango de dosis diana de 300 a 460 x 10<sup>6</sup> linfocitos T CAR+.</p>
<p>b. Duración de la operación: La duración de la operación es de 1 hora, que es el tiempo que se tarda en perfundir al paciente el producto terminado durante el ensayo clínico.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El producto terminado ide-cel que contiene linfocitos T transducidos con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02 se administra por vía intravenosa al sujeto en las condiciones controladas habituales para el trasplante de células en el centro clínico. Ide-cel se enviará al centro clínico en un recipiente de transporte 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 de cada país. Ide-cel se descongelará en el centro y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa en una zona de perfusión hospitalaria. El personal adecuado del centro clínico recibirá formación en los procedimientos de manipulación y administración, descongelación y contabilidad del producto.  Todas las manipulaciones de ide-cel se llevarán a cabo con el nivel de contención de riesgos biológicos adecuado, de acuerdo con los procedimientos de los centros sanitarios. Celgene ha asignado el nivel de bioseguridad 2 (BSL2) a ide-cel. En todo caso, el promotor del estudio ha establecido que el nivel de bioseguridad 1 (BSL1) es apropiado para actividades posteriores a la fabricación (es decir, posterior a la transducción) siempre que se cumplan ciertas condiciones tal y como se describe en la Tabla 1 del documento “<i>Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente</i>”,” al cual se han suscrito las autoridades competentes de muchos Estados Miembros, incluida</p>

España. Sin embargo, el análisis de muestras de pacientes en los hospitales participantes aún se considera BSL2 y se manejará con las medidas de bioseguridad adecuadas. Como se describe en el documento “*Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente*”, las células humanas modificadas genéticamente por vectores lentivirales no pueden proliferar en el medio ambiente. Además, el riesgo de formación de virus con capacidad de replicación o la presencia de partículas de vectores virales infecciosos en el producto terminado es insignificante. En base a lo anterior y teniendo en consideración el documento anteriormente mencionado, es razonable aplicar el nivel de bioseguridad 1 (BSL1) para actividades de bajo riesgo posteriores a la transducción para ide-cel\*.

Antes de y durante la administración, el OMG está contenido en su respectivo envase aprobado y validado (es decir, vial o bolsa); no habrá actividades en las que terceros, incluido personal médico, puedan entrar en contacto directo con él. La administración de ide-cel se realizará en centros médicos especializados equipados para la administración segura de productos biológicos o celulares y por parte de profesionales sanitarios con experiencia, debidamente formados en procedimientos de higiene y normas relativas a la seguridad y la manipulación de materiales infecciosos. Ide-cel 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. 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.

*\*Para ide-cel, el promotor ha mitigado el riesgo de formación de RCL (replication competent virus, por sus siglas en inglés) mediante el diseño intencional de propiedades de vectores lentivirales (falta de homología de secuencia entre provirus y WT-HIV 1/2 y HTLV 1/2 minimizando la recombinación homóloga como mecanismo para la generación de RCL), las condiciones del proceso de fabricación (separación de genes virales en múltiples plásmidos durante la producción viral) y el control analítico (ausencia demostrada de VIH/HTLV/RCL de vectores virales y ausencia demostrada de RCL del producto terminado). Como resultado, se cumple que el riesgo de presencia de RCL que se recoge en el documento de Buenas Prácticas es insignificante. En el contexto de las condiciones descritas en la Tabla 1 bajo "ausencia de virus competente para la replicación en las células modificadas genéticamente", confirmamos que las células de pacientes/donantes con VIH se excluyen mediante los criterios de exclusión del protocolo del ensayo clínico; sin embargo, las células de pacientes/donantes HTLV positivos no están excluidas de la fabricación de ide-cel. Como se describió anteriormente, existe un riesgo insignificante de generación de RCL con respecto a la coinfección por HTLV. De acuerdo con este fundamento, el manejo de ide-cel dentro de las condiciones BSL-1 para actividades posteriores a la fabricación del producto es justificable según el alcance general del documento “Buenas prácticas en la*

*evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente”.*

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

Ide-cel se administrará en un contexto clínico 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

No hay datos relevantes aplicables acerca de los posibles impactos ambientales por las liberaciones anteriores efectuadas con ide-cel. Ide-cel 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**

El organismo diana es el paciente autólogo receptor. 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)**

El producto terminado ide-cel contiene linfocitos T autólogos transducidos con el vector lentiviral CAR anti-BCMA02. Ide-cel se utiliza en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Tras la perfusión al paciente, los linfocitos T CAR ide-cel se dirigirán y unirán a las células BCMA+ lo que resulta en la lisis de las células que expresan BCMA. Las células transducidas no son viables en el medio externo al cuerpo del sujeto.

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

No se espera ninguna. La probabilidad de interacciones con otros organismos extraños, como el VIH (que podría conducir a la recombinación in vivo que condujera a la formación de RCL) es extremadamente baja. Los sujetos se someten a un proceso de selección antes de ser aceptados en el actual estudio clínico de ide-cel. Ningún producto ide-cel se elabora a partir de sujetos VIH-positivos; en consecuencia, se elimina la posibilidad de recombinación del VLV con el VIH. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los pacientes tratados. No se ha notificado la propagación del VLV utilizado para elaborar ide-cel. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes ocasiona el rechazo de las células del OMG. En resumen, no se prevén interacciones entre ide-cel y otros organismos en el medio.



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 diseminación de ide-cel desde el centro del estudio clínico hacia ningún otro ecosistema. Todos los residuos clínicos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del hospital para la eliminación de residuos con riesgo biológico.

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 perjudicados significativamente de forma no intencionada por la liberación del OMG. Este apartado no procede.

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 producto terminado ide-cel se elabora con un vector sin capacidad de replicación que se inserta de modo estable en el ADN proviral que codifica el receptor de antígenos quiméricos en el genoma de los linfocitos T autólogos. El transgén de CAR anti-BCMA02 no es capaz de movilización o amplificación. Por tanto, no se espera la transferencia del gen a organismos no pretendidos y es extremadamente baja por las siguientes razones:</p> <p>1) Los posibles riesgos para el sujeto tratado incluyen el riesgo teórico de generación de un RCL. Sin embargo, es importante indicar que todos los genes virales responsables de la patogenicidad y la replicación del VIH han sido</p>
--

eliminados de la secuencia proviral y han sido sustituidos por un gen terapéutico humano, haciendo que el riesgo de formación de RCL sea insignificante. No se pueden ensamblar nuevas partículas virales ni desprenderse de la célula hospedadora final debido a que esta forma proviral carece de todas las proteínas complementarias que confieren infectividad y potencial replicativo al lentivirus.

- 2) Los sujetos se someten a un proceso de selección antes de ser aceptados en el actual estudio clínico de ide-cel. No se produce ningún producto ide-cel a partir de sujetos VIH positivos, lo que elimina la posibilidad de recombinación de las secuencias provirales insertadas con el VIH.

b) De otros organismos al OMG:

El producto terminado ide-cel existirá en forma de linfocitos T diferenciados en el sujeto. Aunque siempre es posible que los sujetos humanos estén infectados con otros organismos, no hay un riesgo adicional para el sujeto, ya que el OMG no codifica ningún gen viral o patógeno.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Una vez creado el producto terminado ide-cel, no se prevé que haya una transferencia génica ulterior.

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 hecho estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados.

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 su perfusión al sujeto, los linfocitos T positivos para CAR se detectarán usando métodos citométricos para identificar el tipo de célula terapéutica, con un anticuerpo marcado específico para CAR anti-BCMA.

Ide-cel se administra como tratamiento único, los sujetos son sometidos a seguimiento en el estudio para evaluar la seguridad y la eficacia durante aproximadamente 5 años después de que el último paciente haya sido aleatorizado. Además, dado que este protocolo implica transferencia de genes, el seguimiento de la toxicidad a largo plazo, la seguridad del vector retroviral y el estado de supervivencia continuarán siendo monitorizados bajo un protocolo LTFU separado (GC-LTFU-001) durante hasta 15 años después de la perfusión de ide-cel según las directrices de las autoridades sanitarias.

En el seguimiento a largo plazo, los sujetos se someterán a una exploración física de rutina (al menos semestral o anual) y a una historia clínica, incluyendo los medicamentos concomitantes y los acontecimientos adversos (AA), con especial atención a las características posiblemente relacionadas con acontecimientos asociados a retrovirus como nuevas neoplasias, así como nueva incidencia o exacerbación de un trastorno neurológico preexistente, nueva incidencia o exacerbación de un trastorno autoinmune o reumatológico previo, nueva incidencia de trastornos hematológicos o nuevas infecciones. Además, se harán estudios de laboratorio para evaluar los criterios de valoración de la seguridad rutinarios, la persistencia del vector de ide-cel y los RCL.

### 2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Esto no procede dado que el producto terminado ide-cel no se libera al medio ambiente ni es capaz de sobrevivir en el mismo.

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

Esto no procede ya que ide-cel no se libera al medio ambiente y no se espera que se done material genético a otros organismos distintos del paciente para quien se ha fabricado específicamente el producto terminado ide-cel. Además, la administración del producto OMG a sujetos humanos inmunocompetentes que no sean el paciente autólogo conduce a un rechazo mediado por el sistema inmunitario de las células del OMG.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

Esto no procede dado que el producto terminado ide-cel no se libera al medio ambiente ni es capaz de sobrevivir en el mismo.

### 5. Duración del seguimiento

Ver respuesta a H. 1

### 6. Frecuencia del seguimiento

Ver respuesta a H. 1

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

### **1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

Celgene proporcionará un Manual de Administración del Producto ide-cel a todos los centros participantes; todas las manipulaciones del producto deben realizarse según se indica en el Manual de Administración del Producto. Cualquier desecho del producto y material potencialmente contaminado después de la administración debe eliminarse como se indica en el Manual de Administración del Producto, de acuerdo con las medidas de seguridad de eliminación de productos biopeligrosos del centro que estén en vigor para patógenos transmitidos por la sangre o material de pacientes potencialmente infectado. Esta destrucción se documentará claramente y se mantendrá disponible en los registros. Estos procedimientos y medidas de contención asegurarán una manipulación segura y la prevención de cualquier liberación al medio 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 ide-cel, incluidos el(los) recipiente(s) del producto, equipos de administración IV y cualquier suministro empleado en la preparación que haya estado en contacto con ide-cel. Las bolsas de transfusión usadas y el equipo de protección se recogerán en una bolsa sellable y se colocarán en un contenedor especializado y debidamente etiquetado, que luego se entregará a la sala de desechos de las instalaciones de NCF.

### **3. (b) Tratamiento de residuos**

Cualquier desecho del producto y material potencialmente contaminado después de la administración debe eliminarse como se indica en el Manual de Administración del Producto, de acuerdo con las medidas de seguridad de eliminación de productos biopeligrosos (o Grupo III) del centro que estén en vigor para patógenos transmitidos por la sangre o material de pacientes potencialmente infectado y de acuerdo con la legislación que se aplica en cada Comunidad Autónoma (CA). Esta destrucción se documentará claramente y se mantendrá disponible en los registros.

## **J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia**

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

Están en vigor políticas y procedimientos estándar en los hospitales y las instituciones de investigación para el tratamiento de residuos médicos que puedan contener patógenos transmitidos por la sangre. Ide-cel (producto terminado) no es viable en el medio externo al cuerpo del paciente tratado. No es posible que el producto terminado se disemine en el medio ambiente. El vector lentiviral CAR anti-BCMA se utiliza para transducir *ex vivo* los linfocitos T autólogos en el entorno de un laboratorio de producción controlado y aislado situado fuera de la UE. Se degrada con rapidez en el medio ambiente.

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

En caso de derrame accidental de ide-cel (producto terminado), se efectúa la descontaminación de acuerdo con los procedimientos del hospital en cuanto a derrames, como usar equipo protector personal, cubrir el derrame con material absorbente, aplicar el desinfectante aprobado por el hospital y dejarlo actuar el tiempo de contacto que corresponda, y desechar los residuos como riesgos biológicos. El equipo del estudio en el centro, que intervendrá en la administración del producto terminado del estudio, recibirá una capacitación exhaustiva 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 plantas, animales ni suelos en la unidad de trasplantes donde se administre ide-cel 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 producto terminado ide-cel (células transducidas) y el vector lentiviral CAR anti-BCMA no codifican genes patógenos. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral utilizado para elaborar ide-cel se degrada con rapidez en el medio ambiente. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes ocasiona el rechazo de las células del OMG. Por lo tanto, no se prevén efectos indeseados.