

**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/22/02
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	06/06/2022
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 1, multicéntrico, abierto de BMS-986403 en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) en recidiva y/o refractario
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 1 Agosto 2022 hasta 15 Marzo 2027

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Celgene Corporation 86 Morris Avenue Summit, NF 07901, EEUU
-------------------------------------	---

**3. Definición del OMG**

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T (humanos) autólogos modificados genéticamente

- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie)

BMS-986403 consiste en linfocitos T autólogos de *Homo sapiens* transducidos con un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido hacia el receptor 1 huérfano parecido a la tirosina cinasa de los receptores (ROR1). El CAR específico de ROR1 se compone de un fragmento variable de cadena única completamente humano (scFv), un separador del dominio de bisagra de IgG4 modificado, un dominio transmembrana CD28, un dominio coestimulador CD137 [4-1BB] y un dominio de señalización CD3 $\zeta$  (zeta).

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 específico de ROR1 se introducen en los linfocitos T mediante transducción con un lentivirus autoinactivado, incompetente para la replicación. Debido a la integración del vector viral en el genoma del huésped, las secuencias de 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.

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: FR; IT	

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

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

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

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

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: EE. UU., Canadá y GB
- Número de la notificación: US IND 027527; Canadá NSN-21042;  
GB: GM 740, GM 767, GM3048, y GM 944

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

No se espera ningún impacto ambiental durante o causado por el estudio clínico previsto. El medicamento BMS-986403 se suministra al centro clínico para su perfusión en el paciente mediante la vía intravenosa. 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. No es posible la persistencia y replicación virales en el ambiente debido a que se trata de un vector lentiviral incompetente para la replicación.

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

Se facilita la siguiente información sobre los linfocitos T como organismo receptor o parental.

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

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

- |               |  |
|---------------|--|
| Viroide       | <input type="checkbox"/>   |
| Virus ARN     | <input type="checkbox"/>   |
| Virus ADN     | <input type="checkbox"/>   |
| Bacteria      | <input type="checkbox"/>   |
| Hongo         | <input type="checkbox"/>   |
| Animal        | <input type="checkbox"/>   |
| - mamíferos   | <input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos T (humanos) autólogos |
| - insectos    | <input type="checkbox"/>   |
| - peces       | <input type="checkbox"/>   |
| - otro animal | <input type="checkbox"/>   |

(especifique el phylum y la clase) ...

Otros, (especifíquense): ...

## 2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H. Sapiens</i>
iv) Subespecie: No aplicable
v) Cepa: No aplicable
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No aplicable
vii) Nombre vulgar: 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 <input checked="" type="checkbox"/> las siguientes preguntas no son aplicables a los seres humanos En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: Atlántico <input type="checkbox"/> Mediterráneo <input type="checkbox"/> Boreal <input type="checkbox"/> Alpino <input type="checkbox"/> Continental <input type="checkbox"/> Macaronésico <input type="checkbox"/> ii) No <input type="checkbox"/> iii) No se sabe <input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> aplicable a los seres humanos.
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> aplicable a los seres humanos.

**4. Hábitat natural del organismo**

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): ...	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
No aplicable. BMS-986403 es una población de linfocitos T humanos pensada para uso autólogo. La población de partida de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) se obtuvo mediante leucoféresis del paciente, seguida por la producción de BMS-986403 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 existentes de la Comunidad
En caso afirmativo, especifíquese:	

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
El OMG se obtiene de linfocitos T autólogos aislados de la sangre periférica de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) recidivante y/o refractario. 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.		
El material fuente de leucoféresis de sangre autóloga se controla para determinar la ausencia de agentes adventicios virales según las normas específicas de cada país. Se realizarán análisis a los pacientes para VIH, Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV), VHB y VHC antes de la donación de sangre y se les excluirá del estudio clínico si dan resultado positivo.		

**8. Información sobre reproducción**

No aplicable para linfocitos T humanos modificados genéticamente en el receptor.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:	
c) Modo de reproducción	
Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:	

**9. Capacidad de supervivencia**

No 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

No aplicable.

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especificuense) ...

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos 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. Debido a la incapacidad de los linfocitos T humanos para sobrevivir en el ambiente general, no se espera que se produzca diseminación.

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

Si los linfocitos T humanos se perfundieran o inyectaran a una persona distinta del donante, 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)**

La modificación genética específica del organismo receptor o parental no se ha notificado nunca para su liberación en el país donde se realiza la notificación.

**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-ROR-1.

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La transducción lentiviral de los linfocitos T autólogos conduce a la integración del transgén CAR específico de ROR1 en el genoma del huésped, conduciendo a la expresión de CAR específico de ROR1 en la superficie de los linfocitos T. Los linfocitos T CAR BMS-986403 se redirigen eficazmente hacia el reconocimiento y la lisis de las células diana que expresan ROR1, 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:

v20059, vector lentiviral de CAR anti-ROR1, es un vector lentiviral autoinactivado, incompetente para la replicación, de tercera generación, obtenido del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), que codifica un CAR específico para el antígeno ROR1.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

El vector lentiviral v20059 tiene una amplia variedad de huéspedes, incluidas células animales y de insectos.

Hay que tener en cuenta que la transducción viral se realiza *ex vivo* y que la suspensión de células transducidas perfundida al paciente no contiene partículas víricas competentes para la replicación. El vector no codifica ningún gen patogénico.

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Las secuencias de la estructura básica lentiviral son detectadas y cuantificadas mediante PCRC que detecta el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) como marcador de la integración del vector y el gen de la albúmina como control endógeno. Se utiliza una curva estándar de ADN para cuantificar la cantidad de vector amplificado y el número de integraciones del vector por genoma. Se utiliza la albúmina como gen de mantenimiento interno para determinar el número de genomas presentes en la muestra.

El número de integraciones del vector por genoma y el porcentaje de células CD3+CAR+ en la muestra de prueba (obtenidas mediante un método de inmunofenotipificación por citometría de flujo usando anticuerpo anti-idiotipo de CAR ROR1) se usan para calcular y notificar el número promedio de integraciones del vector (copias) por célula CD3+CAR+.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

No aplicable.

e) Fragmentos constituyentes del vector

Los componentes de la partícula del vector lentiviral necesarios para una infectividad plena 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 excreción celular 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 de ARN lineal, de cadena única, del vector lentiviral codifica genes para el receptor de antígenos quiméricos (CAR) ROR1 así como receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado (EGFRt) corriente abajo del mismo promotor génico.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense) Transducción

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

No 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 fragmento del CAR específico de ROR1 codifica una secuencia señal del antígeno de superficie de las células mieloides humana CD33 para el tráfico y la expresión en superficie del CAR, fragmento variable de cadena única completamente humana específico de ROR1 (scFv), separador del dominio de bisagra de IgG4 modificado, dominio transmembrana CD28, dominio coestimulante CD137 [4-1BB], dominio de señalización CD3 $\zeta$  (zeta), péptido de conexión T2A y polipéptido transmembrana de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt) no funcional de tipo I.

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

Nombre	Origen	Función
Péptido de señal CD33	Humano	Secuencia señal del antígeno de superficie de las células mieloides humanas CD33 para el tráfico y la expresión de superficie del CAR
scFv anti-ROR1	Humano y sintético	Receptor del antígeno específico de ROR1
Separador de bisagra de IgG4 modificado	Humano	Dominio de bisagra de la IgG4 humana, para aportar suficiente separación al scFv respecto a la membrana celular
CD28 Dominio transmembrana	Humano	Dominio transmembrana de CD28 humano para el anclaje a la membrana celular
Dominio coestimulador 4-1BB	Humano	Dominio citoplásmico de 4-1BB humano, para la señalización de CAR
Dominio de señalización CD3zeta	Humano	Dominio citoplásmico de CD3 $\zeta$ humano, para la señalización de CAR
Péptido de conexión T2A	Virus Thosea Asigna	Péptido de conexión autoescindido, para separar CAR de EGFRt después de la traducción
EGFRt	Humano	Proteína de superficie celular truncada no funcional

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

Véase la tercera columna (Función) de respuesta a la pregunta 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	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" 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**

En la sección C.6.(b). se listan las secuencias del fragmento CAR de inserción y su origen. Las secuencias del fragmento de inserción son derivadas de humano excepto para el péptido vinculador T2A (24 aminoácidos), que se deriva del virus Thosea Asigna.	
i)	Orden y taxón superior (animales): ...
ii)	Familia (plantas): ...
iii)	Género: Homo, Thosea
iv)	Especie: Homo sapiens, Thosea Asigna
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 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	
Las secuencias del fragmento de inserción son derivadas de humano excepto para el péptido vinculador T2A (24 aminoácidos), que se deriva del virus Thosea Asigna, que se clasifica como Grupo de Riesgo 1.	

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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------



a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?	<input type="checkbox"/>
animales	<input type="checkbox"/>
plantas	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>
No aplicable	

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 en los estudios no clínicos con BMS-986403.

Además, el v20059, 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 una progenie de viriones que conducirían a la diseminación de un virus replicativo o a la recombinación con otros retrovirus.

El vector lentiviral v20059 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 sólo permite la expresión transitoria de estos constructos durante la etapa de producción del vector viral. El riesgo de formación de lentivirus competentes en replicación (LCR) se reduce aún más al conservar la dependencia de Rev del vector viral. Rev es necesario para la exportación del ARNm del transgén 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 ARNm lentiviral pueda continuar su exportación nuclear en células transducidas es muy baja. Finalmente, la naturaleza autoinactivante 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 dirigida por LTR).

Y 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 BMS-986403.

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las células transducidas con vector lentiviral de CAR anti-ROR1 (es decir, el medicamento BMS-986403) 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-986403 utilizando PCRc específica para las secuencias del vector lentiviral 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 ROR1.

## F. Información sobre la liberación

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

El OMG final (producto autólogo) se infunde a un paciente incluido en el ensayo clínico con el objetivo de reconocer y lisar las células malignas. El objetivo de la liberación es realizar un estudio de fase 1, multicéntrico, abierto de BMS-986403 en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) recidivante y/o refractario No se esperan efectos ambientales significativos.

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):

Fundación Jimenez Díaz. Avenida de los Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid

Universidad de Salamanca - Hospital Clínico Universitario. Paseo San Vicente 182, 37007 Salamanca

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): ... m<sup>2</sup>

i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): ... m<sup>2</sup>

ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): ... m<sup>2</sup>

La administración de BMS-986403 tendrá lugar en una sala 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 OMG no está pensado para liberarse al medio ambiente. BMS-986403 se infundirá una vez por paciente a dosis que irán de $10 \times 10^6$ a $600 \times 10^6$ linfocitos T viables positivos para CAR (linfocitos T CAR+), de 2 a 9 días después de la finalización de la quimioterapia linfodeplecionante (LD).
b. Duración de la operación:
Se espera que la administración de BMS-986403 lleve menos de 120 minutos.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:
<p>El medicamento BMS-986403 que contiene linfocitos T transducidos con un vector lentiviral de CAR anti-ROR1 se administra por vía intravenosa al sujeto en condiciones controladas estándar para el trasplante celular en el centro clínico. BMS-986403 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 el centro es opcional, de acuerdo con los requisitos específicos de cada país. BMS-986403 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.</p> <p>Las manipulaciones del producto terminado BMS-986403 se realizarán bajo un nivel adecuado de contención de productos biopeligrosos y de acuerdo con las leyes/normas locales. La manipulación y administración del producto en los centros hospitalarios puede realizarse bajo un nivel de Bioseguridad 1 (BSL-1), según las “Buenas prácticas sobre la evaluación de los aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente” ya que se cumplen los siguientes criterios: (1) No se detectaron lentivirus competentes en replicación (LCR) en seis lotes preclínicos de BMS-986403, y no se han detectado LCR en ningún otro medicamento CAR-T fabricado por el promotor ni en muestras de paciente de los ensayos clínicos del promotor realizados hasta la fecha. BMS-986403 es un medicamento autólogo y no se han fabricado todavía lotes</p>

clínicos.

(2) En el producto terminado están presentes cantidades insignificantes de partículas infecciosas del vector viral. Basándose en los datos de las etapas de cambio de medio de cultivo y lavado después de la transducción, y en la semi-vida de 10 horas del vector lentiviral a 37°C y tras un mínimo de 8 días cultivo, se calcula que el estimado de reducción acumulada de partículas infecciones lentivirales durante el proceso de fabricación de BMS-986403 es mayor de 6-logs. Por tanto, se considera que las cantidades de partículas infecciosas residuales del vector lentiviral en el producto terminado serían insignificantes. Basándose en estos argumentos y teniendo en consideración el documento arriba mencionado, se considera razonable establecer un BSL-1 para las actividades post-transducción del producto terminado, incluyendo la manipulación y administración del medicamento en los centros hospitalarios. De acuerdo con la normativa local, el análisis de muestras de pacientes post-infusión se realizará en condiciones BSL-2.

Antes y durante la administración del OMG no habrá actividades en las que terceros, incluido personal médico, puedan entrar en contacto directo con él. La administración de BMS-986403 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. BMS-986403 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. Cualquier BMS-986403 utilizado parcialmente o no utilizado (material restante en las bolsas), las bolsas, las láminas de barrera absorbentes, 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. Las bolsas de transfusión y el equipo de protección utilizados se recogerán en una bolsa sellable y se colocarán en un contenedor dedicado y debidamente etiquetado, que luego se llevará a la sala de residuos del centro de BPF. La eliminación de todo el material contaminado se realizará de acuerdo con los procedimientos de eliminación de residuos biopeligrosos que se utilizan en los centros participantes.

Aparte de la limpieza y desinfección estándar de la sala hospitalaria y de la eliminación de los residuos del producto y los materiales contaminados, no se necesita ningún tratamiento especial del centro. Los linfocitos T humanos exigen soluciones complejas, controles ambientales y físicos para sobrevivir fuera del cuerpo humano. Sin estos controles en el ambiente general, los linfocitos T no sobreviven.

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

BMS-986403 se administrará en un contexto de sala hospitalaria a temperatura ambiente.

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

La investigación clínica con BMS-986403 está en marcha. No hay datos relevantes aplicables sobre los posibles impactos de las liberaciones previas realizadas con BMS-986403. BMS-986403 no puede persistir en el ambiente.

**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental**

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Homo sapiens</i> (Primates)
ii) Familia (plantas): ...
iii) Género: ...
iv) Especie: ...
v) Subespecies: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/Línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: ...

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

Los linfocitos T CAR BMS-986403 se están investigando en sujetos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) recidivante y/o refractario.

Tras la infusión al paciente, las células podrían migrar a la médula ósea o permanecer en la circulación. Se espera que BMS-986403 tenga un efecto terapéutico en pacientes con LLC/LLP que expresen ROR1. Las células transducidas no son viables en ambientes fuera del sujeto.

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

No se espera ninguna. La posible interacción con otros organismos, como el VIH, en los pacientes es muy baja ya que ningún paciente VIH+ será expuesto a BMS-986403. Los sujetos son examinados antes de ser incluidos en el estudio clínico

BMS-986403. No se produce el medicamento en investigación BMS-986403 a partir de sujetos VIH+, lo que elimina la posibilidad de recombinación del vector lentiviral con el VIH. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. No es posible la diseminación de virus debido a que se trata de un vector lentiviral incompetente para la replicación. La administración del OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo del OMG. En resumen, no se esperan interacciones entre BMS-986403 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 <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 existe la posibilidad de diseminar el BMS-986403 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

Ninguno. Esta sección no es aplicable.

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:
El medicamento BMS-986403 se fabrica transduciendo los linfocitos T autólogos

con un vector lentiviral incompetente para la replicación que es portador del transgén de CAR específico de ROR1. El transgén se integra en el genoma del huésped y persiste como parte integrante del ADN del huésped siempre que los linfocitos T persistan después de la perfusión. El transgén de CAR anti-ROR1 no es capaz de movilización o amplificación. Por lo tanto, no se prevé la transferencia de genes a organismos no diana 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 patogenicidad y la replicación del VIH han sido eliminados de la secuencia proviral y han sido sustituidos por un gen terapéutico humano, haciendo que el riesgo de LCR sea insignificante. No se pueden ensamblar y liberar 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) No hay pacientes VIH+ expuestos a BMS-986403

Se somete a cribado a los sujetos antes de la aceptación en el estudio clínico actual de BMS-986403. No obtiene BMS-986403 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 medicamento BMS-986403 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-986403, 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

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

El medicamento BMS-986403 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento BMS-986403 (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-986403 no se libera al medio ambiente. No se espera que se transfiera ningún material genético a otro organismo aparte del paciente para el que se ha fabricado específicamente el producto. Si se produjera dicha transferencia, podría usarse la PCR descrita en la sección E.4 para detectar e identificar el OMG. Además, la administración del OMG a sujetos humanos inmunocompetentes que no sean el paciente autólogo conduce a un rechazo mediado por el sistema inmunitario.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No aplicable. El medicamento BMS-986403 no se libera al medio ambiente. Además, el medicamento BMS-986403 (linfocitos T CAR autólogos) no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente.

### 5. Duración del seguimiento

Todos los sujetos que reciban BMS-986403 serán vigilados hasta el fin del estudio o la interrupción temprana del sujeto. Se seguirá a los sujetos en la fase de seguimiento de supervivencia con visitas cada 3 a 6 meses hasta el fin del ensayo (2 años después de que el último sujeto reciba BMS-986403, por si se producen toxicidades diferidas relacionadas con BMS-986403, la seguridad del vector viral, el estado de la enfermedad, el estado de supervivencia, tratamientos posteriores contra el linfoma, incluida la fecha posterior de progresión y la aparición de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP). Posteriormente, se pedirá a los sujetos que participen en un protocolo de seguimiento a largo plazo separado, GC LTFU 001 durante un total de 15 años después de la última perfusión del medicamento.

### 6. Frecuencia del seguimiento

El investigador registrará todos los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves desde el momento en que el sujeto firme el DCI durante un mínimo de 6 meses después de la infusión de BMS-986403 (hasta el M6) o hasta el final del estudio, lo que sea más largo.

Se obtendrán muestras de monitorización de lentivirus competentes en replicación (LCR) periféricos antes de la leucoféresis, y en los meses 3, 6 y 24 tras la infusión de BMS-986403.

## **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 BMS-986403 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 BMS-986403, 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-986403.

### **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 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.

## **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**

Ver Sección J.2 con información en caso de derramamiento accidental.

Además, no hay efectos inmediatos y/o diferidos conocidos ni previstos sobre la salud humana por las interacciones potenciales directas o indirectas de BMS-986403 con personas que trabajan con, entran en contacto con o están en la vecindad de la la(s) liberación(es) del OMG. Cualquier transferencia de células modificadas genéticamente recibida por una lesión de punción con aguja es probable que sea muy baja en comparación con una perfusión intencionada.

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-986403 (el medicamento) no es viable en el medio ambiente fuera del cuerpo del paciente tratado. No es posible que el medicamento se disemine 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-986403 (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.

A continuación, se proporcionan los detalles para cada uno de los centros

- **Fundación Jiménez Díaz:**

En caso de descarga accidental, se limpia el lugar con lejía y se absorbe el líquido. Los residuos se eliminarán en un contenedor de residuos biopeligrosos y se prepararán para la incineración. Personal cualificado del centro manipulará el OMG para evitar la propagación del producto y lo manipulará con cuidado. Este personal se lavará con frecuencia las manos y adoptará también una protección correcta.

- **Hospital Universitari Vall d'Hebron**

- Notificar a todo el personal próximo a la zona de vertido y marcar la zona afectada;

- Añadir lejía no diluida y dejar que se produzca la inactivación, absorber el vertido con papel absorbente;

- Colocar el material usado en los contenedores destinados para residuos biopeligrosos;

- Informar al director de seguridad biológica del centro.

- Hospital Universitario de Salamanca
- Notificar a todo el personal próximo a la zona de vertido y marcar la zona afectada;
- Añadir lejía no diluida y dejar que se produzca la inactivación, absorber el vertido con papel absorbente;
- Colocar el material usado en los contenedores destinados para residuos biopeligrosos;
- Informar al director de seguridad biológica del centro.

**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 instalación de fabricación ni en la unidad de trasplante donde se administra BMS-986403 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-986403 (células transducidas) y el vector lentiviral CAR anti-ROR1 no codifican ningún gen patogénico. Las células transducidas no son viables fuera del cuerpo de los sujetos tratados. El vector lentiviral CAR anti-ROR1 se degrada rápidamente en el medio ambiente. La administración del OMG a personas inmunocompetentes conduce al rechazo de las células. Por tanto, no se esperan efectos indeseables.