

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/25/10
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	12 March 2025
Título del proyecto: Estudio fase I, multicéntrico, abierto, de BMS-986515, células T con receptor antigénico quimérico (CAR) alogénicas de donante sano, dirigidas a CD19, en participantes con enfermedades autoinmunitarias	
d) Período propuesto para la liberación:	Desde Julio de 2025 a Enero de 2029

2. Notificador

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

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) alogénicos 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)

Género: Homo
Especie: Homo sapiens (linfocitos T modificados genéticamente)

BMS-986515 es un medicamento en investigación producido a partir de células T con receptor antigénico quimérico (CAR), alogénicas de donante sano, dirigidas a CD19, para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Las células T derivadas de donantes sanos, se someten a edición genética ex vivo utilizando tecnología CRISPR-Cas para desactivar dos loci con el fin de eliminar la actividad de injerto contra huésped y potenciar la función de los linfocitos T. Se añaden un receptor antigénico quimérico (CAR) dirigido a CD19 y un antígeno de histocompatibilidad a través de trasducción con vectores recombinantes AAV6.

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

La integración (activación) de las secuencias de HLA y CAR conduce a modificaciones genéticas estables en los linfocitos T alogénicos, es decir, son modificaciones duraderas en el genoma de los linfocitos T. La integración estable en el genoma, distinta del rAAV6 residual transitorio, se mide en el momento de la liberación mediante ddPCR. El diseño del ensayo ddPCR comprende la unión de la secuencia transgénica con los loci “diana” endógenos para la confirmación de la activación deseada.

Dentro del ensayo de estabilidad del medicamento se mide la integración estable en el tiempo. En momentos de tiempo específicos tras la fabricación (3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, y 36 meses), se cuantifica mediante citometría de flujo el porcentaje de células que expresan CAR y de células que expresan HLA.

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: CZ, DE, FR, PL, RO	

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:

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

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

En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:

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

<p>No se espera ningún impacto ambiental por el uso propuesto de BMS-986515, ya que el medicamento será suministrado al centro clínico para la perfusión intravenosa al paciente y no llegará al ambiente en general. No hay mecanismos de dispersión fuera del cuerpo humano. Además, las células transducidas no son viables en el ambiente fuera del paciente.</p> <p>Es muy poco probable la persistencia y replicación del vector viral en el ambiente debido al uso de vectores AAV incompetentes para la replicación. El único mecanismo por el que podría producirse la recombinación seguida por la movilización es mediante la infección simultánea de las células con el vector clínico, el virus AAV natural y un virus colaborador (infección triple), lo que se considera un acontecimiento improbable (Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente - Versión 5).</p>
--

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"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase) Humano	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H. sapiens</i>
iv) Subespecie: <i>Homo sapiens sapiens</i>
v) Cepa: <i>Células T</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>No procede</i>
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 Las siguientes preguntas no son aplicables a células humanas

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

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

Sí No No aplicable a células humanas

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

Sí No No aplicable a células humanas

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): No aplicable a células humanas

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

5. a) Técnicas de detección

Técnicas de análisis de células sanguíneas habituales

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas de análisis de células sanguíneas habituales

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

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

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

animales

plantas

otros

- b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

El OMG se prepara a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) obtenidas mediante un procedimiento de leucoféresis estándar. Los linfocitos T alogénicos no son patógenos y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano.

El material original para la leucoféresis de sangre alogénica está controlado en cuanto agentes de enfermedades comunicables según las guías específicas del país. Los donantes son sometidos a selección y estudiados de acuerdo con los requisitos de las autoridades sanitarias (Directiva de la Comisión de la UE 2004/33/CE; Directiva de la Comisión de la UE 2006/17/CE; US 21 CFR 1271.85; FDA de EE. UU. Testing Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P): Specific Requirements, May 03, 2019).

Así pues, el riesgo asociado es similar al de la sangre y/o el tejido humanos que pueden contener patógenos transportados por la sangre.

8. Información sobre reproducción

No aplicable a células humanas

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, los linfocitos T modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p> <p>i) endosporas <input type="checkbox"/></p> <p>ii) quistes <input type="checkbox"/></p> <p>iii) esclerocios <input type="checkbox"/></p> <p>iv) esporas asexuales(hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>v) esporas sexuales (hongos) <input type="checkbox"/></p> <p>vi) huevos <input type="checkbox"/></p> <p>vii) pupas <input type="checkbox"/></p> <p>viii) larvas <input type="checkbox"/></p> <p>ix) otras (especifíquense)</p> <p>No aplicable a células humanas</p>
<p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>La supervivencia de los linfocitos T humanos fuera del cuerpo humano exige soluciones complejas, controles ambientales y físicos, como medios, temperatura y concentraciones de CO₂ especiales. Sin estos controles y en el ambiente general, los linfocitos T humanos no sobreviven.</p>

10. a) Vías de diseminación

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

10. b) Factores que afectan a la diseminación

<p>No procede</p>

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)

Ninguna.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético

ii) Eliminación de material genético

iii) Sustitución de una base

iv) Fusión celular

v) Otro (especifíquese)

Las células serán editadas en los dos loci genómicos mediante una rotura de doble cadena de ADN generada por la nucleasa Cas. Los transgenes CAR y HLA se integrarán en estos loci a través de la recombinación dirigida por homología. Sin embargo, un subconjunto de células no se reparará mediante este mecanismo. En su lugar, estas roturas de doble cadena de ADN se repararán a través de la unión de extremos no homólogos, lo que puede crear pequeñas inserciones y deleciones (indels) de nucleótidos en los loci genómicos “diana”. En ambos casos, los correspondientes genes serán desactivados.

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Los linfocitos T se someterán a modificación de los genes usando tecnología de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas espaciadas periódicamente (CRISPR) para desactivar loci para eliminar la actividad de injerto contra huésped y huésped contra injerto y potenciar la función de los linfocitos T. Se añadirán un receptor antigénico quimérico (CAR) dirigido a CD19 y un antígeno de histocompatibilidad (HLA) modificado en esos loci. Tanto el transgén de CAR como el de HLA se aportan usando recombinación dirigida por homología mediada por vectores virales adenoasociados recombinantes de serotipo 6 (vector rAAV6).

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <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 (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Los dos vectores del AAV son vectores virales adenoasociados recombinantes deficientes para la replicación, de serotipo 6: - v20063, que codifica el transgén de CAR anti-CD19 - v20072, que codifica la molécula de HLA	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los dos vectores son AAV de serotipo 6, que se ha demostrado que tienen tropismo por las células hematopoyéticas y diversos tejidos, como el músculo esquelético, el corazón, el pulmón y el hígado (Issa, S.S., Shaimardanova, A. A., Solovyeva, V.V., and Rizvanov, A. A. (2023). Various AAV Serotypes and Their Applications in Gene Therapy: An Overview. Cells. 12(5):785). Los vectores recombinantes adenoasociados no son competentes en replicación y no codifican ningún gen patógeno. No se espera que la suspensión de células transfundidas perfundida al paciente contenga partículas de virus competentes para la replicación.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense) Se usan dos vectores AAV para fabricar este producto CAR T, uno que codifica la proteína HLA y el otro la proteína CAR anti-CD19, ambas expresadas en la superficie de las células CAR T, aportando un fenotipo identificable. Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No procede	

e) Fragmentos constituyentes del vector

Vector v20072

El genoma del vector v20072 contiene el transgén de HLA flanqueado en ambos extremos por los brazos de homología del locus de integración objetivo y repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV2.

Vector v20063

El genoma del vector v20063 contiene un promotor híbrido y el transgén de CAR dirigido a CD19 humano flanqueado por brazos de homología del locus objetivo y repeticiones terminales invertidas de AAV2.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense) A las células T HD se incorporan herramientas de edición genética mediante electroporación.

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Los insertos proporcionados por los vectores de rAAV v20072 y v20063 constan de secuencias necesarias para la expresión y la producción del antígeno de histocompatibilidad y el transgén de CAR terapéutico, respectivamente.

<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>Las partes constituyentes del transgén HLA en el vector v20072 de rAAV, incluido el origen y la función de cada componente, se indican a continuación:</p> <p>El transgén de HLA incluye un polipéptido T2A autoescindido del virus Thoesa Asigna para separar la molécula de HLA de la molécula del locus endógeno; un péptido de señal humano para la expresión en superficie del transgén de HLA; y una secuencia de transgén de HLA humano para reducir la actividad injerto contra huésped.</p> <p>Las partes constituyentes del transgén de CAR frente a CD19 en el vector v20063 de AAV, incluido el origen y la función de cada componente, se indican a continuación:</p> <p>El CAR frente a CD19 incluye un péptido de señal humano para la expresión de superficie del CAR; un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-huCD19 de ratón y sintético para la unión a CD19; una región bisagra humana para proporcionar espacio al scFv respecto a la membrana celular; un dominio transmembrana humano para el anclaje a la membrana celular; un dominio coestimulador humano para la señalización de CAR; un dominio de señalización humano para la señalización de CAR.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>Ver respuesta a 6 (b)</p>
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense):</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

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 (especifiquense):

* El inserto del transgen HLA contiene una secuencia derivada del virus *Thosea Asigna*, que es un virus ARN

** Los insertos de los transgenes HLA y anti-CD19 contienen secuencias derivadas de humano y/o ratón

2. Nombre completo

Las 2 secuencias del inserto y su origen se enumeran en la Sección C.6.(b).

La secuencia de transgén de HLA es de origen humano, excepto el péptido del conector que se obtiene del virus *Thosea Asigna*.

La secuencia de transgén anti-CD19 es de origen humano para el scFv anti-CD19 derivado de anticuerpo monoclonal murino.

i)	Orden y taxón superior (animales):	Primates / Rodentia
ii)	Familia (plantas):	
iii)	Género:	Homo / <i>Thosea</i> / Mus
iv)	Especie:	<i>Homo sapiens</i> / <i>Thosea Asigna</i> / <i>Mus musculus</i>
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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	
El virus Thosea Asigna se clasifica como Grupo de riesgo 1, a partir del cual se codifica un polipéptido autoescindido en uno de los vectores de rAAV. Los humanos y el ratón no están clasificados según las reglas existentes de la Comunidad.	

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"/> Especifíquese:
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La integración del transgén de expresión de CAR y el transgén de HLA por reparación del ADN son una modificación genética estable de los linfocitos T y, por tanto, presentan modificaciones duraderas en el genoma de la célula huésped.

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"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?		<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 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 lesivo. Las células modificadas genéticamente no pueden sobrevivir fuera del paciente.

Además, los vectores de rAAV empleados para transducir los linfocitos T son incompetentes para la replicación y todos los lotes de producto deben ser negativos en la prueba de AAV que sean competentes para la replicación antes del uso para fabricar el producto CAR T. El único mecanismo por el que podría producirse la recombinación seguida por la movilización es mediante la infección simultánea de las células con el vector clínico, el virus AAV natural y un virus colaborador (infección triple), lo que se considera un acontecimiento improbable. En caso de recombinación, el producto recombinado no sería patógeno o lesivo para las personas.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El OMG (es decir, el medicamento BMS-986515) no se libera al ambiente y no es estable en condiciones ambientales no controladas. Los participantes serán monitorizados respecto a la presencia de OMG después de la infusión mediante métodos basados en PCR y/o secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing [NGS]) y/o citometría de flujo. La monitorización continuará a lo largo de los 2 años del ensayo clínico y hasta 15 años después de la perfusión mientras las secuencias permanezcan detectables.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

PCR y citometría de flujo

F. Información sobre la liberación

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

El OMG final (producto alogénico) se perfundirá a un paciente incluido en un ensayo clínico con el objetivo de reconocer y causar la lisis de las células que expresan CD19 para controlar la actividad de la enfermedad autoinmunitaria.

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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
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): <ul style="list-style-type: none">○ Hospital De La Santa Creu I San Pau. Calle de San Antonio Maria Claret, 167. 08025 Barcelona○ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo, Km 9,100. 28024 Madrid○ Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona
b) Área del lugar (m ²): <ul style="list-style-type: none">i) lugar real de la liberación (m²): La administración de BMS-986515 tendrá lugar en el entorno clínico, en una sala hospitalaria.ii) área de liberación más amplia (m²): La administración de BMS-986515 tendrá lugar en el entorno clínico, en una sala hospitalaria.
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: BMS-986515 se perfundirá una vez por participante a una dosis de hasta 1×10^9 células CAR T.
b. Duración de la operación: La duración de la administración es de hasta 2 horas, que es el tiempo que tarda en perfundirse al participante el medicamento durante el ensayo clínico y vigilar las constantes vitales.
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-986515 se administra por vía intravenosa al sujeto en condiciones controladas estándar para el trasplante celular en el centro clínico. BMS-986515 se enviará al centro clínico en un recipiente de envío validado. Tras la entrega, el centro clínico es responsable de extraer el MEI crioconservado del recipiente de transporte y transferirlo al tanque de</p>

conservación en fase de vapor seco de N2L aprobado del centro clínico. BMS-986515 se descongelará en el centro y se administrará al paciente mediante perfusión intravenosa en una zona de perfusión hospitalaria. En cualquier caso, el transporte interno de BMS-986515, el BMS-986515 residual y las muestras de los participantes en el estudio se realiza en un recipiente desinfectable, debidamente etiquetado, a prueba de fugas e irrompible. El personal adecuado del centro clínico será formado en los procedimientos de manipulación y administración, la descongelación y la contabilidad del producto.

BMS-986515 contiene linfocitos T humanos alogénicos y, por tanto, los profesionales sanitarios deben emplear precauciones universales para la prevención de la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre. Durante el muestreo, durante la descontaminación de superficies y áreas potencialmente contaminadas y durante la descontaminación y eliminación de residuos y posible material sobrante, el personal médico llevará la indumentaria adecuada (bata de laboratorio, guantes, máscaras, gafas de seguridad).

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-986515 será administrado a los sujetos en un entorno hospitalario 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 procede.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	<i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:	<i>Homo sapiens sapiens</i>
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)

Las células CAR T (OMG) se perfundirán a los sujetos del ensayo clínico. BMS-986515 se dirige a las células CD19+ del participante para su eliminación, en un esfuerzo por controlar la actividad de las enfermedades autoinmunitarias.

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

Ninguna

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: Las células CAR T (OMG) no se liberan al medio ambiente y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo del paciente

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

No aplicable a este producto de células CAR T. Las células CAR T (OMG) no se liberan al medio ambiente y no pueden sobrevivir fuera del cuerpo del paciente. Todos los residuos clínicos se destruyen de acuerdo con los procedimientos del

hospital para la eliminación de residuos biopeligrosos.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

No procede porque cualquier tercera persona que pueda entrar accidentalmente en contacto con el OMG no sufrirá daños importantes por esta liberación. Es altamente improbable que los profesionales médicos y trabajadores sanitarios estén inmunocomprometidos y hayan recibido linfodepleción para facilitar la expansión CAR T; por tanto, es improbable que cualquier pequeño volumen de células perfundidas se expanda o persista y sería igualmente improbable que resultase en una reducción clínicamente significativa de células B o desequilibrio en la inmunidad.

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: No es posible

b) De otros organismos al OMG: No es posible

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No procede.

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.

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

Ninguna.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Tras la perfusión al sujeto, las células T CAR-positivas se vigilarán usando métodos basados en PCR y citometría, que cuantifican los niveles de la secuencia del medicamento y la expresión de CAR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

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

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

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

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

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

5. Duración del seguimiento

Se vigilará a los participantes en cuanto a la presencia del OMG después de la perfusión mediante métodos basados en la PCR y/o secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing [NGS]) y/o citometría de flujo. La monitorización continuará durante los 2 años del ensayo clínico y hasta 15 años después de la perfusión, mientras las secuencias del método permanezcan detectables.

6. Frecuencia del seguimiento

En todos los sujetos que reciben BMS-986515, la monitorización del OMG se realizará mediante métodos basados en PCR y/o secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing [NGS]) y/o citometría de flujo en diferentes momentos después de la administración del medicamento en investigación según el protocolo de estudio. Después de la visita del mes 24/final del estudio, se pedirá a los participantes para que sean incluidos en el estudio de seguimiento a largo plazo en el que la monitorización del OMG continuará hasta el año 15 mientras las secuencias del método sigan siendo detectables. La monitorización de OMG se realizará también si un participante desarrolla una nueva neoplasia maligna durante el reclutamiento en el estudio de fase I o el estudio de seguimiento a largo plazo de BMS-986515.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La sala del centro médico se someterá a limpieza y saneamiento de acuerdo con los procedimientos del centro. Estos procedimientos asegurarán una manipulación segura y la prevención de cualquier liberación al ambiente.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No se aplica ningún tratamiento del OMG posterior a la liberación aparte de la eliminación de residuos de producto y materiales contaminados, como se describe en I.3.b. 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 parcialmente no utilizado (restante en el(los) recipiente(s) del producto) y materiales empleados para la administración de BMS-986515, incluidos el(los) recipiente(s) del producto, los equipos de administración IV y cualquier suministro empleado en la preparación que haya estado en contacto con BMS-986515.

3. (b) Tratamiento de residuos

Cualquier medicamento en investigación y materiales no utilizados que hayan entrado en contacto con el medicamento en investigación deben eliminarse de acuerdo con la política de eliminación de materiales biopeligrosos del centro para el material clínico peligroso y de acuerdo con las medidas de seguridad de eliminación de material biopeligroso en vigor para patógenos transportados por la sangre o material potencialmente infecciosos del paciente.

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

Hay políticas y procedimientos en vigor en los hospitales y los centros de investigación para el tratamiento de los residuos médicos que pueden contener patógenos transmitidos por la sangre. BMS-986515 (medicamento) no es viable en el medio ambiente fuera del cuerpo. No es posible que el medicamento se extienda 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-986515 (el medicamento), la descontaminación se realiza de acuerdo con los procedimientos de vertido del hospital, como llevar equipo de protección personal, cubrir el vertido con almohadillas absorbentes, aplicar un desinfectante aprobado por el hospital durante un tiempo de contacto adecuado y eliminación del residuo como biopeligroso. El equipo del estudio en el centro, que participe en la administración del medicamento del estudio, recibirá formación completa sobre los requisitos del estudio y los procedimientos del centro médico.

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 procede.

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

Se vigila a los pacientes durante 2 años después de la perfusión de BMS-986515 según el protocolo clínico. Después de la finalización del estudio, se incluirá a los pacientes en un estudio de seguimiento a largo plazo separado (véanse los puntos H.5 y H.6).

También, 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. Por tanto, no se esperan efectos indeseables para el medio ambiente.