

PARTEA 1 (DECIZIA CONSILIULUI 2002/813/CE)

FORMULAR DE REZUMAT AL NOTIFICĂRII PRIVIND DISEMINAREA ORGANISMELOR MODIFICATE GENETIC, ALTELE DECÂT PLANTELE SUPERIOARE, ÎN CONFORMITATE CU ARTICOLUL 11 DIN DIRECTIVA 2001/18/CE

Pentru a bifa una sau mai variante, vă rugăm să marcați printr-o cruce (un X) spațiul dintre paranteze (.)

A. Informații generale

Cerere de autorizare de utilizare a ide-cel modificat genetic (cunoscut și ca BMS-986395 și bb2121) în România

1. Precizări privind notificarea

- (a) Statul Membru la care se referă notificarea
- (b) Numărul notificării
- (c) Data confirmării de primire a notificării
- (d) Denumirea proiectului

Un studiu randomizat, deschis, de fază 3 pentru compararea eficacității și siguranței idecabtagene vicleucel asociat la terapia de întreținere cu lenalidomidă versus administrarea exclusivă a terapiei de întreținere cu lenalidomidă la participanți adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat care prezintă răspuns suboptim după transplantul autolog de celule stem (KarMMa-9)

- (e) Perioada propusă pentru diseminare: din 27-iulie-2023 până la finalul anului 2031.

2. Notificator

Denumirea instituției sau a societății:

Sponsorul studiului este Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, Statele Unite ale Americii (SUA). Notificatorul/solicitantul este Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, Bulevardul Lascar Catargiu, nr. 47-53, Bucuresti, sector 1, 010665, Romania

3. Caracterizarea OMG

- (a) Precizați dacă OMG este:

viroid (.)
virus cu ARN (.)
virus cu ADN (.)
bacterie (.)
fung (.)
animal

- mamifer (X) limfocite T autologe umane modificate genetic

- insectă (.)
- pește (.)
- alt animal (.) precizați filumul, clasa

alta, precizați (regnul, filumul, clasa)

(b) Identitatea OMG (genul și specia)

GMO, denumit și ide-cel, este o imunoterapie cu celule T autologe de *Homo sapiens* constând din celule T transduse cu un vector lentiviral (VLV). Acesta codifică un receptor chimeric pentru antigen (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR) anti-BCMA ce recunoaște antigenul de maturare a celulelor B (*B-cell Maturation Antigen*, BCMA) de la nivelul celulelor canceroase ce exprimă BCMA.

(c) Stabilitate genomică – în conformitate cu Anexa IIIa, II, A(10)

Transgena CAR anti-BCMA este introdusă în celulele T prin transducție mediată de un lentivirus de generația a treia, incompetent la replicare și care se autoinactivează (*self-inactivating*, SIN). Întrucât vectorul viral este integrat în genomul celulei gazdă, secvențele CAR vor constitui o parte integrantă, stabilă a ADN-ului celulelor T transduse ale pacientului. Vectorul lentiviral (VLV) este conceput astfel încât să codifice numai genele necesare pentru expresia CAR și nu conține genele necesare pentru replicarea și activarea potențialului patogen ale HIV.

4. Diseminarea aceluiasi OMG este prevăzută și în alte state din Comunitate (în conformitate cu articolul 6 alineatul (1), de către același notificator?

Da (X) Nu (.)

Dacă da, precizați codul (codurile) țării ; BE, CZ, DK, DE, FR, GR; IT; PL; ES, RO

5. Același OMG a făcut obiectul unei notificări de diseminare de către același notificator în alt stat din Comunitate?

Da (X) Nu (.)

Dacă da:

- Statul Membru la care se referă notificarea: BE

Numărul notificării: LNE/AMV/HB/PB/CL/vr AMV/SBB219.2017 /0768R (Nr. ref. reînnoire°LNE/AMV/HB/PB/CL/vr AMV/SBB219.2019/1023); LNE/ AMV /HB/PB/CL/vr AMV /SBB219.2018/1016R

- Statul Membru la care se referă notificarea: FR

Numărul notificării: DUO nr. TG 4004, TG 4329, TG 3754, TG 3788, TG 6500, DUO nr. 5549, DUO nr. 5622, DUO no. 5547, DUO nr. 5403

- Statul Membru la care se referă notificarea: DE

Numărul notificării: Referințe aprobare CTA 3269/02 (pentru studiul bb2121-MM-001 - EudraCT 2017-002245-29), 3525/01 (pentru studiul bb2121-MM-002 - EudraCT 2018-000264-28), 3525/14 (pentru studiul bb2121-MM-003 - EudraCT 2018-001023-38)

- Statul Membru la care se referă notificarea: IT

Numărul notificării: 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

- Statul Membru la care se referă notificarea: NL

Numărul notificării: IM- MV 19-005_000.bes.1

- Statul Membru la care se referă notificarea: ES
Numărul notificării: B/ES/17/18, B/ES/18/26, B/ES/18/30, B/ES/20/20

- Statul Membru la care se referă notificarea: SE
- Numărul notificării: bb2121-MM-003 (EudraCT 2018-001023-38)

Vă rugăm să utilizați următoarele coduri de țară:

Austria AT; Belgia BE; Germania DE; Danemarca DK; Spania ES; Finlanda FI; Franța FR; Marea Britanie GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islanda IS; Italia IT; Luxemburg LU; Olanda NL; Norvegia NO; Portugalia PT; Suedia SE

6. Același OMG a făcut obiectul unei notificări de diseminare sau introducere pe piață în afara Comunității de către același notificator sau de către un altul?

Da (X) Nu (.)

Dacă da:

- Statul la care se referă notificarea: CA

Numărul notificării: ID dosar: HC6-024-e205514, Control #: 211603; ID dosar: HC6-024-e218933, Control #: 218933.

- Statul la care se referă notificarea: UK

Numărul notificării: CHG:0046; 850: HM19/121856.

- Statul la care se referă notificarea: NO

Numărul notificării: 18/30232-11

- OMG a fost notificat și în US și JP.

7. Concluzii privind impactul potențial al diseminării de OMG-uri asupra mediului.

Nu se anticipează niciun impact asupra mediului al administrării medicamentului ide-cel la subiecții studiului clinic CA089-1043. Produsul ide-cel este pus la dispoziția centrului de investigație clinică pentru a fi administrat pacientului pe cale intravenoasă. În acest context, diseminarea celulelor T autologe transduse este limitată prin administrarea la pacient într-un mediu spitalicesc și nu va exista o propagare în mediu. Nu există mecanisme de dispersie în afara corpului uman. Celulele transduse nu sunt viabile în medii exterioare corpului pacientului. Persistența și replicarea virală în mediu nu sunt posibile datorită utilizării unui VLV incompetent la replicare.

B. Informații privind organismele receptoare sau organismele parentale din care s-a obținut OMG

1. Caracterizarea organismului receptor sau parental:

(a) Precizați dacă organismul receptor sau parental este:

(selecționați o singură variantă)

viroid (.)

virus cu ARN (.)

virus cu ADN (.)

bacterie (.)

fung (.)

animal

- mamifer (X) limfocite T autologe umane

- insectă (.)
 - pește (.)
 - alt animal (.)
- (precizați filumul, clasa)

alta, specificați

2. Denumirea:

- (i) ordin și/sau taxon superior (pentru animale): primate
- (ii) gen: *Homo*
- (iii) specie: *H. sapiens*
- (iv) subspecie: Nu este valabil
- (v) sușă: Nu este valabil
- (vi) patovar (biotip, ecotip, rasă etc.) Nu este valabil
- (vii) denumire comună: om(.)

3. Distribuția geografică a organismului

(a) Autohton sau stabilit în țara în care se face notificarea:

Da (X) Nu (.) Nu se știe (.)

(b) Autohton sau stabilit în alte țări CE:

(i) Da (.) Întrebările 3b-3d nu se aplică celulelor umane

Dacă da, precizați tipul de ecosistem în care se găsește:

Atlantic ..
 Mediteranean ..
 Boreal ..
 Alpin ..
 Continental ..
 Micronezian ..

(ii) Nu (.)

(iii) Nu se știe (.)

(c) Este utilizat frecvent în țara în care se face notificarea?

Da (.) Nu (.) Nu se aplică celulelor umane

(d) Este păstrat frecvent în țara în care se face notificarea?

Da (.) Nu (.) Nu se aplică celulelor umane

4. Habitatul natural al organismului

(a) Dacă organismul este un microorganism

apă (.)

sol, stare liberă (.)

sol, în simbioză cu sistemul radicular al unei plante (.)

în simbioză cu frunzele sau cu sistemul peduncular al unei plante (.)
alta, precizați Nu se aplică celulelor umane

- (b) Dacă organismul este un animal: habitatul natural sau ecosistemul agricol natural:
NU se aplică ide-cel, deoarece acesta constă într-o populație de celule T umane destinată utilizării autologe. Materia primă, constând în celule mononucleare din sângele periferic (PBMC) este obținută de la pacient prin procesul de afereză, etapă urmată de fabricarea ide-cel și, ulterior, de infuzarea acestuia la același pacient.

5. (a) Tehnici de detecție
PCR cantitativ și tehnici uzuale de analiză a celulelor sanguine (de ex. citometria în flux).

(b) Tehnici de identificare
PCR cantitativ și tehnici uzuale de analiză a celulelor sanguine (de ex. citometria în flux).

6. Organismul receptor a făcut obiectul unei clasificări în conformitate cu normele comunitare existente privind protecția sănătății umane și/sau a mediului?

Da (.) Nu (X) Celulele T umane nu fac obiectul niciunei clasificări în conformitate cu normele comunitare existente.

Dacă da, precizați

...

7. Organismul receptor, viu sau neviu, este patogen sau dăunător în orice fel (inclusiv produsele sale extracelulare) și într-o măsură semnificativă?

Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)

Dacă da:

(a) Pentru care din organismele următoare:

oameni(.)
animale (.)
plante ()
altele (.)

(b) furnizați informațiile relevante prevăzute în anexa III A, punctul II. furnizați informațiile relevante prevăzute în anexa III A, point II. (A) alineatul (11) litera (d) din Directiva 2001/18/CE

OMG este derivat din celule T autologe izolate din sângele periferic al pacienților nou diagnosticați cu mielom multiplu, care prezintă răspuns suboptim după transplantul autolog de celule stem (TACS). Celulele T nu supraviețuiesc în afara organismului pacientului. Celulele nu sunt patogene și nu pot subzista sau prolifera în mediu sau în alte organisme.

Pacienții sunt testați pentru HIV, VHB și VHC la selecție (înainte de donarea sângelui) și sunt excluși din studiu clinic dacă au rezultat pozitiv la aceste teste sau prezintă o infecție cu HIV în antecedente, sau dacă rezultatele testelor indică prezența unei infecții

Celulele T umane necesită soluții complexe, condiții fizice și ambientale controlate, cum ar fi anumite medii, niveluri ale temperaturii și CO₂ pentru a supraviețui în afara corpului uman. Deoarece ambientul general nu oferă aceste condiții controlate, celulele T nu pot supraviețui în mediu.

10. (a) Moduri de diseminare

Celulele T se pot transmite numai de la individ la individ, prin perfuzie sau injectare. Nu există mecanisme de diseminare în afara corpului uman; prin urmare, nu anticipează o potențială diseminare în mediu.

(b) Factori care afectează diseminarea

În cazul în care celulele T umane sunt administrate prin perfuzie sau injecție la alți receptori umani decât donatorul autolog, răspunsul mediat de celulele imune va elimina rapid celulele T.

11. Modificări genetice anterioare ale organismului receptor sau parental care au făcut deja obiectul unei notificări de diseminare în țara în care se face notificarea (precizați numărul notificării)

Se face trimitere la numerele notificării menționate în răspunsul la întrebarea A.5 din acest formular.

C. Informații privind modificarea genetică

1. Tipul de modificare genetică

- | | | |
|-------|------------------------------|-----|
| (i) | inserție de material genetic | (X) |
| (ii) | deleție de material genetic | (.) |
| (iii) | substituire de bază | (.) |
| (iv) | fuziune celulară | (.) |
| (v) | alta specificați | (.) |

2. Rezultatul preconizat al modificării genetice

Transducția *ex vivo* cu VLV CAR anti-BCMA02 a celulelor T autologe umane determină integrarea transgenei CAR cu specificitate pentru BCMA la nivelul genomului gazdă, ceea ce conduce la exprimarea CAR anti-BCMA02 pe suprafața celulei T. Celulele T CAR ide-cel sunt astfel eficient redirecționate pentru recunoașterea și lizarea celulelor care exprimă BCMA, inclusiv a celulelor maligne.

3. (a) S-a utilizat un vector la efectuarea modificării?

Da (X) Nu (.)

Dacă nu, treceți direct la întrebarea 5.

(b) Dacă da, vectorul este integral sau parțial prezent în organismul modificat?

Da (X) Nu (.)

Dacă nu, treceți direct la întrebarea 5.

4. Dacă răspunsul la întrebarea 3(b) este da, precizați următoarele informații

(a) Tipul de vector

plasmidă	(.)	
bacteriofag	(.)	
virus	(X)	
cosmidă		(.)
transpozon	(.)	
alta, specificați		

(b) Identitatea vectorului

Vector lentiviral de generația a treia, incompetent la replicare, capabil de auto-inactivare (SIN), derivat din virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), care codifică un CAR specific pentru BCMA.

(c) Ansamblul de gazde ale vectorului

Vectorii lentivirali de acest tip au capacitatea de a transduce celule de animale și insecte. Cu toate acestea, este important de evidențiat că VLV CAR anti-BCMA02 nu este competent la replicare și nu codifică nicio genă patogenă.

(d) Prezența în vector a secvențelor care produc un fenotip selectabil sau identificabil

Da	(X)	Nu	(.)
----	-----	----	-----

rezistența la antibiotice (.)

Altele, specificați:

Produsul genic terapeutic (receptorul anti-BCMA al celulei T) este identificat prin citometrie în flux, iar secvențele de bază ale vectorului lentiviral sunt identificate și cuantificate prin qPCR.

Precizați care este gena de rezistență la antibiotice inserată:

Nu se aplică, deoarece în VLV CAR anti-BCMA nu sunt prezente gene ale rezistenței la antibiotice. În plasmidele folosite în procesul de fabricare a VLV pe bază de suspensie se utilizează un sistem de selecție fără antibiotic, acestea fiind denumite plasmide fără antibiotic (*antibiotic-free*, AF). Plasmidele AF au fost preparate dintr-o categorie de plasmide care conțin gena de rezistență la ampicilină. S-au utilizat tehnici standardizate de biologie moleculară pentru înlocuirea genei structurale de rezistență la ampicilină a plasmidei cu ARN-antisens ARN-OUT (fără antibiotic). Nu s-a efectuat nicio altă manipulare a componentelor structurale ale plasmidei.

(e) Fragmente constitutive ale vectorului

VLV CAR anti-BCMA02 este încapsulat într-o membrană lipidică derivată din bistratul lipidic exterior al celulelor HEK293T. În această membrană este încorporată glicoproteina G a virusului stomatitei veziculare (VSV-G), o proteina de înveliș folosită pentru pseudotipare. Gag, proteina cea mai abundentă din virion, este clivată în procesul de maturare în trei proteine structurale separate, capsida, matricea și nucleocapsida, care formează straturi subiacente membranei lipidice. Matricea constituie stratul exterior care circumscrie nucleul viral. Nucleul este delimitat de un înveliș proteic (proteina capsidică p24) care încorporează complexul

nucleoproteic; acest complex conține două catene identice (dimer) ale genomului ARN cuplate cu proteine nucleocapsidice. Particulele VLV CAR anti-BCMA02 conțin 3 enzime virale codificate de Pol: reverstranscriptaza, integraza și proteaza.

(f) Metoda de introducere a vectorului în organismul receptor

- (i) transformare (.)
- (ii) electroporare (.)
- (iii) macroinjectare (.)
- (iv) microinjectare (.)
- (v) infectare (.)
- (vi) alta, specificați Transducție

5. Dacă răspunsul la întrebarea B.3(a) și (b) este nu, care a fost metoda utilizată la efectuarea modificării?

Nu este cazul.

- (i) transformare (.)
- (ii) microinjectare (.)
- (iii) microencapsulare (.)
- (iv) macroinjectare (.)
- (v) alta, specificați (.)

6. Compoziția insertului

(a) Compoziția insertului
Rezumată la punctul 6(c).

(b) Originea fiecărei părți constitutive a insertului
Rezumată la punctul 6(c).

(c) Funcția prevăzută pentru fiecare parte componentă a insertului în OMG

În tabelul următor este prezentată compoziția insertului, originea fiecărui constituent esențial și funcția acestuia.

Componentă a insertului: Secvență repetată HIV-1, PBS unică la 5' și secvențe Ψ de încapsidare

Origine: pNL4-3; nr. ascensiune referință GenBank M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

Funcție: Necesară pentru inserarea ADN proviral în cromozom

Componentă a insertului: Regiune gag HIV-1

Origine: pNL4-3 nr. ascensiune referință GenBank M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

Funcție: Structuri secundare necesare pentru împachetarea vectorului.

Componentă a insertului: Frațiune centrală polipurinică (cPPT) a HIV-1

Origine: pNL4-3 nr. ascensiune referință GenBank M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

Funcție: Necesară pentru reverstranscripție

Componentă a insertului: Elementul de răspuns la Rev (RRE) din regiunea env a HIV-1

Origine: PgTAT-CMV r. ascensiune referință GenBank M14100.1 (Malim et al, 1988)

Funcție: Situs de legare pentru Rev, în scopul împachetării eficiente a ARN-ului vectorului

Componentă a insertului: Promotor MND

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

Funcție: Promovează expresia specifică celulelor T

Componentă a insertului: scFv anti-BCMA02 (VL-linker-VH)

Origine: Sintetică

Funcție: Recunoaște antigenul BCMA din celulele tumorale

Componentă a insertului: Regiune balama CD8a și regiune transmembranară

Origine: Nr. ascensiune referință GenBank NM_001768 (Milone et al., 2009)

Funcție: Asigură configurația corectă a receptorului celulei T

Componentă a insertului: Domeniu de semnalizare CD137 (4-1BB)

Origine: Nr. ascensiune referință GenBank NM_001561 (Milone et al., 2009)

Funcție: Asigură funcția corectă a receptorului celulei T

Componentă a insertului: Domeniul de semnalizare CD3-ζ

Origine: Nr. ascensiune referință GenBank NM_000734 (Milone et al., 2009)

Funcție: Asigură funcția corectă a receptorului celulei T

Componentă a insertului: Regiune HIV-1 unică la 3' și regiune de repetare

Origine: pNL4-3; nr. ascensiune referință GenBank M19921.2 (Maldarelli et al., 1991)

Funcție: Necesară pentru inserarea ADN proviral în cromozom

(d) Localizarea insertului în organismul gazdă

- pe o plasmidă liberă (.)
- integrat în cromozom (X)
- alta, precizați

(e) Insertul conține părți ale căror produs sau funcție nu sunt cunoscute?

Da (.) Nu (X)

Dacă da, precizați

D. Informații privind organismul (organismele) din care s-a obținut insertul

1. Precizați dacă este:

- viroid (.)
- virus cu ARN (X)
- virus cu ADN (.)
- bacterie (.)
- fung (.)
- animal
- mamifer (X)
- insectă (.)
- pește (.)
- alt animal (.)

(precizați filumul, clasa)

alta, specificați

2. Denumirea completă

Această secțiune nu se aplică. VLV CAR anti-BCMA02, este un construct tip vector viral ce conține gena de interes. Acest vector utilizează promotorul MND cu amplificator al virusului sarcomului mieloproliferativ, cu regiunea de control negativ ștersă și situl de legare al primerului dl587rev substituit, pentru a stimula expresia receptorului chimeric. CAR anti-BCMA este o proteină cu mai multe domenii constând din fragmentul extracelular variabil cu un singur lanț (scFv), domeniul balama CD8 α , un domeniul transmembranar (CD8 TM), domeniile intracelulare de costimulare CD137 (4-1BB) și de semnalizare a lanțului CD3 ζ . VLV CAR anti BCMA02 nu codifică nicio proteină HIV; singurele secvențe derivate din HIV la nivelul transcriptului sunt regiunile de repetare modificate în scopul autoinactivării (SIN) prin deleția secvențelor promotor/de amplificare, și regiunile atenuate ale proteinelor și elementelor care servesc la producerea, împachetarea sau transferul transcriptului ce conține gena terapeutică.

- | | |
|--|------------------|
| (i) Ordin și/sau taxon superior (pentru animale) | ... |
| (ii) denumirea familiei pentru plante | ... |
| (iii) gen | Lentivirus, Uman |
| (iv) specie | HIV, Uman |
| (v) subspecie | ... |
| (vi) sușă | ... |
| (vii) cultivar/linie genealogică | ... |
| (viii) patovar | ... |
| (ix) denumire comună | ... |

3. Organismul, viu sau neviu, este patogen sau dăunător în orice fel (inclusiv produsele sale extracelulare) și într-o măsură semnificativă?

Da Nu Nu se știe

Dacă da, precizați următoarele:

(b) Pentru care din organismele următoare:

oameni	<input checked="" type="checkbox"/>
animale	<input checked="" type="checkbox"/>
plante	<input type="checkbox"/>
altele	..

(b) secvențele donate au vreun rol în proprietățile patogene sau dăunătoare ale organismului?

Da Nu Nu se știe

Dacă da, precizați informațiile relevante în conformitate cu anexa III A, punctul II(A) alineatul (11) litera (d):

Nu este cazul.

4. Organismul donator este clasificat în conformitate cu normele comunitare existente privind protecția sănătății umane și a mediului, precum Directiva 90/679/CEE privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor care decurg din expunerea la agenții biologici la locul de muncă?

Da Nu

Dacă da, precizați: HIV de tip sălbatic este clasificat ca organism de Grup 3; cu toate acestea, lentivirusul SIN de generația a treia, incompetent la replicare, utilizat pentru transducerea celulelor T nu mai are potențial patogen deoarece nu mai pot fi generate particule virale infecțioase după transducție și, prin urmare este clasificat ca organism de Grup 2. Toate proprietățile patogene și replicative ale HIV sunt eliminate, fiind păstrate numai capacitățile sale de transport genic.

5. Organismul dăunător și cel receptor schimbă material genetic în mod natural?
Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)

E. Informații privind organismul modificat genetic

1. Trăsăturile genetice și caracteristicile fenotipice ale organismului receptor sau parental care au fost schimbate ca urmare a modificării genetice

(a) este OMG diferite de organismul receptor din punct de vedere al capacității de supraviețuire?

Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)
Precizați

(b) este OMG diferit de organismul receptor din punct de vedere al modului și/sau al ratei de reproducere?

Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)
Precizați

(c) este OMG diferit de organismul receptor din punct de vedere al diseminării?

Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)
Precizați

(d) este OMG diferit de organismul receptor din punct de vedere al patogenității?

Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)
Precizați

2. Stabilitatea genetică a organismului modificat genetic

Secvențele care codifică CAR specific pentru BCMA sunt introduse în celulele T umane prin transducție cu vectorul lentiviral autoinactivant și incompetent la replicare. Datorită integrării vectorului viral în genomul gazdă, secvențele CAR vor constitui o parte stabilă, integrantă a ADN-ului gazdă la nivelul celulelor transduse pe intervalul de persistență al celulelor după perfuzie. Transgena CAR inserată codifică numai genele necesare pentru expresia CAR specific BCMA și nu conține genele necesare pentru replicarea și activarea potențialului patogen ale HIV.

3. OMG-ul, viu sau neviu, este patogen sau dăunător în orice alt fel (inclusiv produsele sale extracelulare) și într-o măsură semnificativă?

Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)

(a) pentru care din organismele următoare?
Nu este cazul.

oameni(.)
animale (.)
plante (.)
altele (.)

(b) precizați informațiile relevante prevăzute în anexa III A, punctul II(A) alineatul (11) litera (d) și punctul II(C) alineatul (2) litera (i)
GMO nu este nici patogen, nici dăunător. Nu au fost raportate aspecte legate de siguranță pe parcursul fazelor de dezvoltare non-clinică și clinică a ide-cel.

Mai mult decât atât, VLV utilizat pentru transducerea limfocitelor T autologe este un vector lentiviral incompetent la replicare, care se poate auto-inactiva. Nu este capabil de replicare la nivelul celulelor umane și prin urmare nu poate genera virioni, care ar putea avea ca rezultat diseminarea unui virus replicativ sau creșterea probabilității de recombinare cu alte retrovirusuri. LVV utilizează un sistem de segmentare genomică de generația a treia, în care plasmidele ce codifică segmentele și genele necesare constituirii vectorului viral sunt segregate în trei plasmide ajutătoare separate: glicoproteina de înveliș (care nu este derivată dintr-un lentivirus) este situată pe o plasmidă, genele *gag* și *pol* pe o altă plasmidă (derivată din HIV-1), iar gena *rev*, pe o a treia plasmidă (derivată din HIV-1). Transgena este codificată pe o plasmidă de transfer (derivată din HIV-1, dar care se inactivează datorită unei deleții în 3'LTR). Toate secvențele sunt furnizate *in trans* prin transfecția plasmidelor la nivelul liniei de celule HEK-293T, care permite doar o exprimare tranzitorie a acestor constructe în timpul etapei de producție a vectorului viral. Riscul unui LCR este suplimentar redus prin păstrarea dependenței de Rev a vectorului viral. Rev este necesară pentru exportarea transgenei genomului ARN de la nivelul nucleului la nivelul citoplasmei în vederea exprimării și împachetării proteice. Întrucât Rev este prezentă numai *in trans* și deoarece proteina Rev nu este împachetată în virus, probabilitatea continuării exportului nuclear de către un genom ARN lentiviral în celulele transduse este extrem de mică. În cele din urmă, natura auto-inactivantă a vectorului se referă la faptul că expresia LTR este semnificativ redusă datorită deleției 3'LTR și absenței genei *tat* HIV-1 (în mod normal necesară pentru transcripția inițiată de LTR).

Pe baza condițiilor și etapelor de purificare din cadrul procesului de fabricare, se preconizează că nu vor exista particule reziduale infecțioase ale vectorului viral în produsul terapeutic ide-cel.

În final, celulele T nu supraviețuiesc în afara organismului pacientului. Celulele nu sunt patogene și nu pot subzista sau prolifera în mediu sau în alte organisme. Pacienții sunt testați pentru HIV în etapa de selecție și excluși din studiul clinic dacă rezultatele testelor sunt pozitive, fiind astfel eliminat riscul recombinării cu eventuale particule VLV reziduale din medicament.

4. Descrierea metodelor de identificare și detecție

(a) Tehnici utilizate la detecția OMG în mediu

Celulele transduse cu VLV CAR anti-BCMA02 (medicamentul ide-cel) nu diseminează în mediu și nu sunt stabile în condiții ambientale necontrolate. După administrarea produsului, pacienții sunt monitorizați pentru persistența ide-cel prin teste qPCR specifice secvențelor VLV integrate.

(b) Tehnici utilizate la identificarea OMG

Pentru măsurarea secvențelor de vector integrate și detectarea prezenței celulelor T transduse se utilizează testul PCR cantitativ. Citometria în flux este utilizată pentru confirmarea expresiei și identificarea celulelor care exprimă CAR specific pentru BCMA.

F. Informații privind diseminarea

1. Scopul diseminării (inclusiv potențiale avantaje ecologice importante prevăzute)

Medicamentul ide-cel (celule T transduse cu VLV CAR anti-BMCA) nu este eliberat în mediu. Acesta va fi administrat pe cale intravenoasă subiecților înrolați în studiile clinice cu ide-cel pentru tratarea mielomului multiplu, în condiții foarte strict controlate pentru transplantul de celule la centrul de derulare a studiului clinic. Celulele transduse pot migra la nivelul măduvei osoase sau pot rămâne în sistemul circulator periferic după perfuzie.

Producția ide-cel începe prin izolarea PBMC la o unitate de fabricație ce respectă bunele practici de fabricație (BPF) actuale din UE, din probele recoltate de la pacient prin leucaferază, care se efectuează la centrul de studiu. PBMC sunt transportate la o unitate de fabricație compliantă cu BPF actuale, unde sunt transduse cu VLV CAR anti-BMCA pentru obținerea produsului finit, medicamentul ide-cel. Fiecare lot de ide-cel este testat pentru garantarea identității și purității înainte de validarea calității și eliberarea acestuia. Produsul ide-cel validat calitativ și eliberat este apoi transportat către centrul de investigație clinică în condiții controlate, unde este depozitat înainte de perfuzare.

2. Situl diseminării este diferit de habitatul natural sau de ecosistemul în care organismul receptor sau parental este utilizat, păstrat sau găsit în mod normal?

Da (.) Nu (X)

Dacă da, precizați

3. Informații privind locul diseminării și zona înconjurătoare

Institutul Clinic Fundeni, Șoseaua Fundeni 258, Bucuresti, 022328

(a) Localizare geografică (regiune administrativă și, după caz, coordonatele geografice ale acesteia):

(b) Dimensiunea sitului (m²):

(i) situl efectiv de diseminare (m²):0

(ii) zona afectată de diseminare (m²):0

(c) Proximitatea față de biotipurile sau zonele protejate recunoscute pe plan internațional (inclusiv rezervoarele de apă potabilă) care ar putea fi afectate:

Nu se aplică, deoarece administrarea produsului se va efectua în cadrul unui studiu clinic la centrele de investigație.

- (d) Flora și fauna, inclusiv culturile, șeptelul și speciile migratoare care ar putea interacționa cu OMG.

Nu se aplică, deoarece administrarea produsului se va efectua în cadrul unui studiu clinic la centrele de investigație.

4. Metoda de diseminare și amploarea acesteia

- (a) Cantitățile de OMG care urmează să fie diseminate:

OMG nu va fi diseminat în mediu. Ide-cel va fi administrat în perfuzie o singură dată fiecărui pacient la o doză terapeutică în intervalul a 300 până la 460×10^6 celule T CAR+ .

- (b) Durata operațiunii:

Durata operațiunii este de 1 oră, intervalul de timp necesar pentru administrarea în perfuzie a medicamentului în timpul studiului clinic.

- (c) Metoda și procedurile de evitare și/sau minimalizare a propagării OMG în afara sitului de diseminare

Medicamentul ide-cel ce conține celule T transduse cu VLV CAR anti-BMCA se administrează intravenos subiectului în condițiile controlate standard pentru transplantul de celule la centrul de studiu. Ide-cel este expediat la centrul de studiu într-un recipient validat pentru transport înainte de momentul programat pentru administrare. Depozitarea produsului în butelii cu nitrogen lichid la centrul de studiu este opțională, în conformitate cu cerințele specifice țării. Ide-cel este decongelat la centru și administrat pacientului prin perfuzare intravenoasă într-o zonă din spital dedicată administrării perfuziilor. Personalul adecvat al studiului clinic va fi instruit cu privire la procedurile de manipulare și administrare, decongelare și evidență a produsului. Orice manipulare a medicamentului ide-cel se va face conform regimului de izolare adecvat pentru eșantioanele cu risc biologic. Înainte de administrare și în timpul administrării, OMG este manipulat în condiții de izolare strictă; nu vor exista activități care să implice contactul direct cu acesta al unor terțe părți, inclusiv personal medical. Administrarea ide-cel se va efectua la centre medicale specializate, dotate cu echipamente pentru administrarea în siguranță a produselor biologice sau celulare, și de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență, instruiți corespunzător asupra procedurilor și standardelor de igienă cu privire la siguranță și manipularea materialelor cu potențial infecțios. Ide-cel conține celule T autologe umane și, prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aplice măsurile generale de precauție pentru prevenirea transmiterii infecțiilor pe cale sanguină. Produsul ide-cel parțial utilizat sau neutilizat (materialul rămas în pungi), pungile, pansamentele absorbante cu protecție tip barieră și orice materiale utilizate în procesul de pregătire și administrare, inclusiv trusele de administrare IV, trebuie eliminate conform Manualului de Administrare a Produsului. Pungile de transfuzie și echipamentele de protecție utilizate vor fi colectate într-un sac sigilabil și puse într-un container dedicat și etichetat corespunzător, care a fi apoi va fi transferat în camera de evacuare a deșeurilor a unității BPF. Deșeurile și materialele contaminate vor fi autoclavizate. În afara procedurilor standard de curățare și igienizare a camerei de spital și de eliminare a deșeurilor și materialelor contaminate, nu este necesar niciun tratament special al sitului. Celulele T umane

necesită soluții complexe, condiții fizice și ambientale controlate pentru a supraviețui în afara corpului uman. În absența acestor condiții în mediul obișnuit, celulele T nu vor supraviețui.

5. Scurtă descriere a condițiilor climatice medii (vreme, temperatură etc.)
Ide-cel va fi administrat într-un mediu clinic la temperatura camerei.
6. Informații relevante privind, după caz, diseminările anterioare ale aceluiași OMG, în special din punct de vedere al impactului potențial al diseminării asupra mediului și asupra sănătății umane
Abecma[®] este aprobat în UE și, de la data lansării sale, nu a existat niciun fel de impact nociv asupra mediului sau sănătății umane. Nu există date relevante aplicabile cu privire la potențialul impact asupra mediului al diseminărilor anterioare ale ide-cel. Ide-cel nu poate subzista în mediu.

G. Interacțiunile OMG cu mediul și impactul potențial asupra mediului, în cazul în care sunt foarte diferite de cele ale organismului receptor sau parental

Această secțiune nu se aplică. Organismul țintă este pacientul autolog receptor. Celulele T autologe transduse nu sunt diseminate în mediu.

1. Denumirea organismelor-țintă (după caz)

(i) Ordin și/sau taxon superior (pentru animale)		<i>Homo sapiens</i> (Primates)
(ii) denumirea familiei pentru plante		...
(iii) gen	...	
(iv) specie	...	
(v) subspecie	...	
(vi) sușă	...	
(vii) cultivar/linie genealogică		...
(viii) patovar	...	
(ix) denumire comună	...	

2. Mecanismul anticipat și rezultatul interacțiunii dintre OMG diseminate și organismul-țintă (după caz)

Medicamentul ide-cel conține celule T autologe transduse cu VLV CAR anti-BCMA02. Ide-cel este utilizat în tratamentul pacienților cu mielom multiplu. După perfuzare, celulele T CAR ide-cel vor ținti și se vor lega de celulele BCMA-pozitive, determinând lizarea celulelor ce exprimă BCMA. Celulele transduse nu sunt viabile în medii exterioare corpului subiectului.

3. Orice alte interacțiuni potențial semnificative cu alte organisme din mediu

Nu sunt anticipate. Probabilitatea de interacțiune cu alte organisme exogene, cum ar fi HIV (care ar putea conduce la recombinația *in vivo* și formarea LCR) este extrem de scăzută. Subiecții sunt testați pentru HIV înainte de a fi acceptați în prezentul studiu cu ide-cel. În crearea medicamentului ide-cel nu sunt folosite probe recoltate de la subiecți HIV-pozitivi, fiind astfel eliminată posibilitatea recombinării VLV cu HIV. Celulele transduse nu sunt viabile în afara organismului pacientului tratat. Nu a fost raportat niciun caz de excreție VLV utilizat în procesul de fabricație. Administrarea OMG la persoane imunocompetente are ca rezultat respingerea celulelor OMG. În concluzie, nu sunt anticipate interacțiuni ale ide-cel cu alte organisme din mediu.

4. Este posibilă apariția unei selecții ulterioare diseminării, precum competitivitatea crescută sau o mai accentuată capacitate de proliferare a OMG?
Da (.) Nu (X) Nu se știe (.)
Detaliați

5. Tipuri de ecosisteme în care OMG se poate propaga din situl de diseminare și în care se poate stabili

Nu există nicio posibilitate de propagare a ide-cel din centrul de investigație clinică în alte ecosisteme. Toate deșeurile clinice sunt distruse în conformitate cu procedurile spitalului privind eliminarea deșeurilor cu risc biologic.

6. Denumirea completă a organismelor nevizate care (ținând seama de tipul mediului receptor) pot fi, deși neintenționat, afectate într-o măsură semnificativă de diseminarea OMG

Nu există organisme nevizate care ar putea fi accidental afectate într-o măsură semnificativă de diseminarea OMG. Această secțiune nu se aplică.

- | | | |
|--|-----|-----|
| (i) Ordin și/sau taxon superior (pentru animale) | ... | |
| (ii) denumirea familiei pentru plante | | ... |
| (iii) gen | ... | |
| (iv) specie | ... | |
| (v) subspecie | ... | |
| (vi) sușă | ... | |
| (vii) cultivar/linie genealogică | | ... |
| (viii) patovar | ... | |
| (ix) denumire comună | ... | |

7. Probabilitatea unui transfer genetic in vivo

- (a) de la OMG la alte organisme din ecosistemul afectat de diseminare:

Produsul ide-cel este fabricat prin utilizarea unui vector incompetent la replicare care își inserează stabil ADN-ul proviral ce codifică CAR în genomul celulelor T autologe. Transgena CAR anti-BCMA02 nu este capabilă de mobilizare și amplificare. Prin urmare, posibilitatea de transferare a genei către organisme nevizate nu este anticipată și este extrem de mică din următoarele motive:

- 1) Riscurile potențiale pentru subiectul tratat includ riscul teoretic al generării unui lentivirus competent la replicare (LCR). Cu toate acestea, este important de observat că toate genele virale responsabile de potențialul patogen și replicativ al HIV au fost eliminate din secvența provirală și înlocuite prin gena terapeutică umană, astfel încât riscul de formare a LCR este neglijabil. Nu este posibilă asamblarea unor noi particule virale și excreția acestora din celula gazdă finală datorită absenței din această formă provirală a tuturor proteinelor accesorii care conferă infectivitate și potențial replicativ lentivirusului.
- 2) Subiecții sunt testați pentru HIV înainte de a fi acceptați în prezentul studiu cu ide-cel. În crearea medicamentului ide-cel nu sunt folosite probe recoltate de la subiecți HIV-pozitivi, fiind astfel eliminată posibilitatea recombinării secvențelor provirale inserate cu HIV.

- (b) de la alte organisme la OMG:

Produsul terapeutic ide-cel va exista ca celule T diferențiate în organismul pacientului. Deși există întotdeauna posibilitatea infectării subiecților umani cu alte organisme, nu se preconizează niciun risc adițional pentru subiecți deoarece OMG nu codifică niciun fel de gene virale sau patogene.

(c) consecințe probabile ale transferului de gene:

Odată creat medicamentul ide-cel, nu se anticipează niciun fel de transfer genic.

8. Indicați rezultatele relevante (dacă există) ale studiilor cu privire la comportamentul și caracteristicile OMG și la impactul său ecologic, realizate în medii naturale simulate (de exemplu, microcosmosuri etc.):

Nu se aplică. Nu s-au efectuat studii în medii naturale simulate cu privire la comportamentul și caracteristicile OMG și impactul său ecologic.

9. Interacțiuni posibile, importante din punct de vedere ecologic, cu procese biogeochimice (dacă sunt diferite față de organismul receptor sau parental)

Nu se aplică.

H. Informații privind monitorizarea

1. Metode de monitorizare a OMG

La momentul inoculării în organismul subiectului, celulele T CAR-pozitive vor fi detectat prin metode de citometrie care permit identificarea tipului celulei terapeutice cu ajutorul unui anticorp marcat, specific pentru CAR anti-BCMA.

Ide-cel se administrează într-o singură ședință de tratament, iar subiecții sunt urmăriți în studiu pentru evaluări ale siguranței și eficacității timp de aproximativ 5 ani după randomizarea ultimului pacient. În plus, deoarece acest protocol implică transferul genic, se va continua monitorizarea pe termen lung pentru toxicități, siguranța vectorului retroviral și statusul supraviețuirii în baza unui protocol LFTU separat (GC-LTFU-001), pe o perioadă de până la 15 ani după administrarea perfuziei de ide-cel în conformitate cu recomandările autorității din domeniul sănătății.

În cadrul urmăririi pe termen lung, subiecții vor fi supuși unor examinări fizice de rutină (cel puțin anual sau de 2 ori pe an), li se va înregistra istoricul medical, inclusiv medicamentele administrate concomitent și evenimentele adverse (EA), acordându-se o atenție deosebită aspectelor posibil corelate cu evenimentele induse de retrovirus, cum ar fi apariția altor malignități, precum și apariția sau exacerbarea unei tulburări neurologice preexistente, apariția sau exacerbarea unei afecțiuni reumatologice sau autoimune anterioare sau apariția unor tulburări hematologice sau infecții noi. În plus, se vor efectua studii de laborator pentru evaluarea uzuală a parametrilor de siguranță, a persistenței vectorului ide-cel și a prezenței LCR.

2. Metode de monitorizare a efectelor asupra ecosistemului

Nu se aplică, deoarece medicamentul ide-cel nu este diseminat în mediu, iar celulele ide-cel nu pot supraviețui în mediu.

3. Metode de detecție a transferului materialului genetic donat, de la OMG la alte organisme

Nu se aplică, deoarece ide-cel nu este diseminat în mediu și nu se anticipează donarea de material genetic către alte organisme decât pacientul pentru care medicamentul ide-cel a fost special fabricat. Mai mult, administrarea OMG la subiecți umani imunocompetenți, alții decât cei de la care au fost recoltate celulele, antrenează respingerea mediată-imun a celulelor OMG.

4. Suprafața zonei monitorizate (m²)

Nu se aplică, deoarece medicamentul ide-cel nu este diseminat în mediu, iar celulele ide-cel nu pot supraviețui în mediu.

5. Durata monitorizării

Vezi răspunsul la H.1.

6. Frecvența monitorizării

Vezi răspunsul la H.1.

I. Informații privind tratarea după diseminare și tratarea deșeurilor

1. Tratarea sitului după diseminare

Celgene va pune la dispoziția tuturor centrelor participante un Manual de Administrare a Produsului; orice fel de manipulare a produsului trebuie realizată conform Manualului de Administrare a Produsului. Orice materiale reziduale și potențial contaminate după administrare trebuie eliminate conform prevederilor Manualului de Administrare a Produsului. Instituația va respecta măsurile de siguranță pentru eliminarea deșeurilor cu risc biologic aplicabile patogenilor cu transmitere sanguină sau materialelor potențial infecțioase provenite de la pacient descrise în acest manual. Distrugerea lor va fi clar documentată și pusă la dispoziție în documentele de evidență. Aceste proceduri, precum și măsurile de izolare vor asigura manipularea fără riscuri și prevenirea diseminării în mediu.

2. Tratarea OMG după diseminare

Nu se aplică nicio procedură de tratare a OMG după diseminare, în afară de eliminarea produsului rezidual și a materialelor contaminate descrise la I.1. Celulele T umane necesită soluții complexe, condiții fizice și ambientale controlate pentru a supraviețui în afara corpului uman. În absența acestor condiții în mediul obișnuit, celulele T nu vor supraviețui.

3. (a) Tipul și cantitatea deșeurilor rezultate

Orice produs parțial neutilizat (rămas în recipientul/recipientele medicamentului) și materiale utilizate pentru administrarea ide-cel, inclusiv recipientul medicamentului, trusele de administrare IV și orice materiale folosite în procesul de pregătire care au fost în contact cu ide-cel.

3. (b) Tratarea deșeurilor

Orice materiale reziduale și potențial contaminate după administrare trebuie eliminate conform prevederilor Manualului de Administrare a Produsului. Instituația va respecta măsurile de siguranță pentru eliminarea deșeurilor cu risc biologic aplicabile patogenilor cu transmitere sanguină sau materialelor potențial infecțioase provenite de la pacient descrise în acest manual. Distrugerea lor va fi clar documentată și pusă la dispoziție în documentele de evidență.

J. Informații privind planurile de intervenție în caz de urgență

1. Metodele și procedeele de controlare a diseminării OMG în caz de propagare neprevăzută
Spitalele și instituțiile de cercetare dispun de politici și proceduri standard pentru tratarea deșeurilor medicale care pot conține patogeni cu transmitere sanguină. Ide-cel (medicamentul) nu este viabil în mediul exterior organismului pacientului tratat. Nu este posibilă diseminarea în mediu a medicamentului. Vectorul lentiviral CAR anti-BCMA este utilizat pentru transducerea *ex vivo* a celulelor T autologe în mediul controlat și izolat al laboratorului de fabricație din afara UE. Se degradează rapid în mediul obișnuit.
2. Metode de eliminare a OMG din zonele potențial afectate
În cazul vărsării accidentale a ide-cel (medicamentul), se efectuează decontaminarea conform procedurilor specifice spitalului, cum ar fi purtarea de echipament personal de protecție, acoperirea zonei contaminate cu absorbant barieră, aplicarea dezinfectantului aprobat în spital pe un interval corespunzător și eliminarea deșeurilor rezultate conform regimului pentru deșeuri cu risc biologic. Echipa de studiu de la centru care se va implica în administrarea medicamentului investigat va instruiți riguros cu privire la cerințele studiului și procedurile spitalului.
3. Metodele de eliminare sau igienizare a plantelor, animalelor, solurilor etc. potențial expuse în timpul sau ulterior propagării
Nu vor exista plante, animale sau soluri la unitatea de transplant în care se administrează ide-cel.
4. Planuri de protecție a sănătății umane și a mediului în cazul apariției unor efecte nedorite
Medicamentul ide-cel (celule transduse) și vectorul lentiviral CAR anti-BMCA nu codifică nicio genă patogenă. Celulele transduse nu sunt viabile în afara organismului pacientului tratat. Vectorul lentiviral utilizat la fabricarea ide-cel se degradează rapid în mediu. Administrarea OMG la persoane imunocompetente are ca rezultat respingerea celulelor OMG. Prin urmare, nu sunt anticipate efecte nedorite.