

PARTE 1 (DECISÃO DO CONSELHO 2002/813/CE)

MODELO DE RESUMO DE NOTIFICAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DE ORGANISMOS  
GENETICAMENTE MODIFICADOS COM EXCEÇÃO DAS PLANTAS SUPERIORES EM  
CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11.º DA DIRETIVA 2001/18/CE

*Para assinalar uma ou várias possibilidades, utilize cruces (ou seja, x ou X) no espaço fornecido como (.)*

**A. Informações gerais**

Pedido de autorização para utilizar o BMS-986393 geneticamente modificado (também conhecido como CC-95266) em Portugal:

1. Detalhes da notificação

- (a) Estado-Membro da notificação Portugal
- (b) Número da notificação B/PT/24/02
- (c) Data de confirmação da notificação 21/11/2024
- (d) Título do projeto  
Estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico para comparar a eficácia e segurança de BMS-986393, uma terapia com células CAR-T dirigida ao GPRC5D *versus* tratamentos convencionais em doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, ambos resistentes à lenalidomida  
(Número do ensaio CA088-1007)
- (e) Período de libertação proposto De fevereiro de 2025 até julho de 2032

2. Notificador

Nome da instituição ou empresa:

O promotor do estudo é a Celgene Corporation, Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ USA 08543 Estados Unidos da América (EUA). O notificador/requerente é a Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

3. Caracterização do OGM

- (a) Indicar se o OGM é um:

viroide (.)  
vírus de ARN (.)  
vírus de ADN (.)  
bactéria (.)  
fungo (.)  
animal

- mamíferos (X) Linfócitos T autólogos (humanos) geneticamente modificados
- inseto (.)

- peixe (.)
- outro animal (.) especificar filo, classe

outro, especificar (reino, filo e classe)

(b) Identidade do OGM (género e espécie)

O OGM BMS-986393 (também conhecido como CC-95266) consiste em células T autólogas de *Homo sapiens* transduzidas com um vetor lentiviral (VLV) que codifica um recetor de antigénio quimérico (*chimeric antigen receptor* - CAR) específico para o recetor acoplado à proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPRC5D) e dirigido contra células que exprimem GPRC5D. O BMS-986393 é uma construção de segunda geração à base de células T-CAR, que compreende células T CD3+ autólogas que exprimem um CAR específico contra o GPRC5D, que consiste numa sequência do domínio de ligação de um fragmento variável de cadeia simples (*single chain variable fragment* - scFv) totalmente derivado de humanos, fundido em sequência à região de charneira da IgG4 humana, à região transmembranar de CD28 humana, aos domínios de sinalização da cadeia 4-1BB e CD3ζ (zeta) humanos.

(c) Estabilidade genética – de acordo com o Anexo IIIa, II, A(10)

As sequências que codificam o CAR dirigido contra o GPRC5D são introduzidas nas células T por transdução *ex vivo* com um vetor lentiviral de terceira geração, incompetente para replicação, autoinativante (*self-inactivating* - SIN). Devido à integração do vetor viral no genoma do hospedeiro, estas sequências estarão presentes como uma parte integrante e estável do ADN do hospedeiro nas células T transduzidas durante o período durante o qual as células persistem após a perfusão. O VLV foi concebido de modo a codificar apenas os genes necessários para a expressão do CAR e não possui os genes necessários para replicação ou patogenicidade do VIH.

4. Está planeada a libertação do mesmo OGM noutros locais da Comunidade (em conformidade com o n.º 1 do Artigo 6.º) pelo mesmo notificador?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, inserir o(s) código(s) do(s) país(es) AT; BE; CZ; DE; DK; ES; FI; FR; GR; HU; IT; NL; NO; PL; RO; SE

5. O mesmo OGM foi notificado para libertação noutros locais da Comunidade pelo mesmo notificador?

Sim ( ) Não (X)

Se sim:

- Estado-Membro da notificação: **XX**
- Número da notificação:

**Utilizar os seguintes códigos de país:**

Áustria AT; Bélgica BE; Alemanha DE; Dinamarca DK; Espanha ES; Finlândia FI; França FR; Grécia GR; Roménia RO; Polónia PL; Itália IT; República Checa CZ; Países Baixos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suécia SE, Hungria HU

6. O mesmo OGM foi notificado para libertação ou colocação no mercado fora da Comunidade pelo mesmo notificador ou por outro?

	Sim (X)	Não (.)
Se sim:		
- Estado-Membro da notificação		EUA
- Número da notificação		EUA: NMEs 026033 e 029333;
- Estado-Membro da notificação		Canadá
- Número da notificação		N.º de Notificação das Substâncias (NNS) 21715

7. Resumo do potencial impacto ambiental da libertação dos OGM.

Não se prevê um impacto ambiental com a administração do produto farmacológico BMS-986393 a participantes neste ensaio clínico. O produto farmacológico BMS-986393 será fornecido ao centro clínico para perfusão intravenosa no doente. Como tal, não se prevê um impacto ambiental, dado que a libertação de células T autólogas transduzidas está limitada à administração no doente num contexto hospitalar e não chegará ao meio ambiente em geral. Não existem mecanismos de dispersão fora do corpo humano. As células transduzidas não são viáveis no ambiente fora do doente. A persistência e a replicação do vetor viral no meio ambiente são altamente improváveis devido à utilização de um VLV incompetente para replicação.

**B. Informações relativas ao organismo recetor ou parental do qual o OGM é derivado**

A informação fornecida nesta secção está relacionada com os linfócitos T humanos enquanto organismo recetor e parental.

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

(a) Indicar se o organismo recetor ou parental é um:

(selecionar apenas uma opção)

- viroide (.)
- vírus de ARN (.)
- vírus de ADN (.)
- bactéria (.)
- fungo (.)
- animal
  - mamíferos (X) Linfócitos T autólogos (humanos)
  - inseto (.)
  - peixe (.)
  - outro animal (.)

(especificar filo, classe)

outro, especificar

2. Nome

- (i) ordem e/ou táxon superior (para animais): Primatas
- (ii) género: *Homo*
- (iii) espécie: *H. sapiens*
- (iv) subespécie: Não aplicável

- (v) estirpe: Não aplicável
- (vi) patovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.): Não aplicável
- (vii) designação comum: Linfócitos T humanos, células T

### 3. Distribuição geográfica do organismo

- (a) Nativo, ou estabelecido de outra forma, no país onde a notificação é feita:  
 Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)
- (b) Nativo, ou estabelecido de outra forma, noutros países da CE:  
 (i) Sim (.), as perguntas seguintes não são aplicáveis a células humanas

Se sim, indicar o tipo de ecossistema em que se encontra:

Atlântico ..  
 Mediterrânico ..  
 Boreal ..  
 Alpino ..  
 Continental ..  
 Macaronésico ..

- (ii) Não (.)
- (iii) Desconhecido (.)
- (c) É utilizado frequentemente no país onde a notificação é feita?  
 Sim (.) Não (.) não aplicável a células humanas
- (d) É armazenado frequentemente no país onde a notificação é feita?  
 Sim (.) Não (.) não aplicável a células humanas

### 4. Habitat natural do organismo

- (a) Se o organismo é um microorganismo
  - água (.)
  - solo, vive livremente (.)
  - solo em associação com sistemas radiculares de plantas (.)
  - em associação com sistemas foliares/caulinares de plantas (.)
  - outro, especificar - não aplicável a células humanas

- (b) Se o organismo for um animal: habitat natural ou agroecossistema habitual:

Não aplicável. O BMS-986393 é uma população de células T humanas que se destina a utilização autóloga. É fabricada a partir de leucaferese autóloga, seguida pelo fabrico de BMS-986393 e por perfusão no mesmo doente.

- 5. (a) Técnicas de deteção

Técnicas comuns de análise de células sanguíneas (p. ex., citometria de fluxo)

(b) Técnicas de identificação

Técnicas comuns de análise de células sanguíneas (p. ex., citometria de fluxo)

6. O organismo recetor está classificado ao abrigo das regras Comunitárias em vigor para a proteção da saúde humana e/ou do ambiente?

Sim (.) Não (X) As células T humanas não são classificadas ao abrigo das regras Comunitárias em vigor.

Se sim, especificar

...

7. O organismo recetor é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim:

(a) para quais dos organismos seguintes:

seres humanos (.)

animais (.)

plantas (.)

outro (.)

(b) facultar a informação relevante especificada no Anexo III A, ponto II. (A)(11)(d) da Diretiva 2001/18/CE

O OGM é derivado de células T autólogas isoladas a partir do sangue periférico de doentes com mieloma múltiplo em recaída e/ou refratário (MM R/R). As células T não conseguem sobreviver fora do doente. As células não são patogénicas e não conseguem persistir ou replicar-se no meio ambiente ou noutros organismos. O risco é semelhante ao do sangue e/ou tecido humano, o qual poderá conter agentes patogénicos transmitidos pelo sangue.

Os doentes serão testados para deteção do VIH, VHB e VHC antes da leucaferese e serão excluídos do estudo clínico se testarem positivo.

O material de origem obtido por leucaferese de sangue autólogo é controlado para deteção de agentes virais adventícios de acordo com as orientações específicas do país.

8. Informação relativa à reprodução

Não aplicável a linfócitos T humanos

(a) Tempo de geração em ecossistemas naturais:

(b) Tempo de geração no ecossistema no qual a libertação terá lugar:

- (c) Forma de reprodução:           Sexuada                           ..                           Assexuada           ..
- (d) Fatores que afetam a reprodução:

9. Capacidade de sobrevivência

Não aplicável. Os linfócitos T humanos não conseguem sobreviver no meio ambiente.

- (a) capacidade de formar estruturas que melhoram a sobrevivência ou a dormência:

- (i) endosporos                           (.)
- (ii)
- (iii) quistos                           (.)
- (iv) esclerócios                       (.)
- (v) esporos assexuados (fungos)   (.)
- (vi) esporos sexuados (fungos)   (.)
- (vii) ovos                               (.)
- (viii) pupas                           (.)
- (ix) larvas                             (.)
- (x) outro, especificar

- (b) fatores relevantes que afetam a capacidade de sobrevivência:

As células T humanas requerem soluções complexas, controlos ambientais e físicos, tais como meios especiais, temperatura e CO<sub>2</sub>, de modo a sobreviverem fora do corpo humano. Sem estes controlos e no meio ambiente em geral, as células T humanas não conseguem sobreviver.

10. (a) Formas de disseminação

As células T humanas só podem ser transmitidas entre indivíduos por perfusão ou injeção. Não existem mecanismos de disseminação fora do corpo humano; por conseguinte, não se prevê qualquer disseminação no meio ambiente.

- (b) Fatores que afetam a disseminação

Se as células T humanas forem perfundidas ou injetadas num indivíduo que não o dador (doente autólogo), prevê-se que o sistema imunitário do recetor irá eliminar as células.

11. Modificações genéticas anteriores do organismo recetor ou parental já notificadas para libertação no país onde é feita a notificação (apresentar os números de notificação)

Esta modificação genética específica do organismo recetor ou parental nunca foi notificada para libertação no país onde é feita a notificação.

**C. Informações relativas à modificação genética**

A informação fornecida nesta secção está relacionada com as células T humanas geneticamente modificadas por transdução com o vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D.

1. Tipo de modificação genética

- (i) inserção de material genético (X)
- (ii) deleção de material genético (.)
- (iii) substituição de base (.)
- (iv) fusão celular (.)
- (v) outra, especificar

2. Resultado pretendido da modificação genética

A transdução lentiviral *ex vivo* de células T CD3+ autólogas purificadas leva à integração do transgene no genoma do hospedeiro, resultando na expressão do CAR específico anti-GPRC5D na superfície das células T. O CAR específico anti-GPRC5D consiste num domínio de ligação de um scFv totalmente derivado de humanos, fundido à região de charneira da IgG4 humana, a CD28 transmembranar humana e aos domínios de sinalização da cadeia 4-1BB e CD3ζ humanos. Prevê-se que as células T-CAR BMS-986393 reconheçam e eliminem as células que exprimem GPRC5D.

3. (a) Foi utilizado algum vetor no processo de modificação?

Sim (X) Não (.)

Se não, avançar diretamente para a pergunta 5.

(b) Se sim, o vetor encontra-se total ou parcialmente presente no organismo modificado?

Sim (X) Não (.)

Se não, avançar diretamente para a pergunta 5.

4. Se a resposta a 3(b) for sim, fornecer a informação seguinte

(a) Tipo de vetor

- plasmídeo (.)
- bacteriófago (.)
- vírus (X)
- cosmídeo (.)
- elemento transponível (.)
- outro, especificar ...

(b) Identidade do vetor

O vetor v20054 é um vetor lentiviral de terceira geração, incompetente para replicação, autoinativante (SIN), derivado do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) e pseudotipado com a glicoproteína G do vírus da estomatite vesicular (VSV-G). Codifica um CAR específico para o antígeno GPRC5D.

(c) Gama de hospedeiros do vetor

O vetor v20054 é anfotrópico e apresenta uma larga gama de hospedeiros que pode infectar mais do que uma espécie ou linhas de cultura celular. Contudo, é importante realçar que o vetor lentiviral não é competente em termos de replicação e não codifica quaisquer genes patogénicos. Além disso, não se prevê que a suspensão de células transduzidas perfundida no doente contenha partículas residuais infecciosas do vetor lentiviral ou partículas virais competentes para replicação.

(d) Presença no vetor de sequências que resultem num fenótipo selecionável ou identificável

Sim (X) Não (.)

resistência a antibióticos (.)  
outro, especificar

As sequências estruturais (*backbone*) do lentivírus são detetadas e quantificadas por qPCR, com deteção do elemento regulador pós-transcricional do vírus da hepatite da marmota (*woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element* - WPRE) como marcador de integração do vetor e o gene da albumina como controlo endógeno. É utilizada uma curva padrão de ADN para quantificar a quantidade de vetor amplificado, e é calculado o número de integrações de vetor por genoma. A albumina é utilizada como gene de controlo (*housekeeping*) para determinar o número de genomas presente na amostra.

O número de integrações de vetor por genoma e a percentagem de células CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup> na amostra de teste (obtido através de um método de imunofenotipagem por citometria de fluxo, utilizando um anticorpo anti-idiotipo CAR anti-GPRC5D) são utilizados para calcular e reportar o número médio de integrações de vetor (cópias) por células CD3<sup>+</sup> CAR<sup>+</sup>.

Indicação do gene de resistência a antibióticos que é inserido:

Não aplicável. Não estão presentes quaisquer genes de resistência a antibióticos no vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D.

(e) Fragmentos constitutivos do vetor

Os componentes da partícula do VLV necessários para infecciosidade total incluem o ácido nucleico (ARN), proteínas estruturais do vetor, enzimas e um envelope lipídico, o qual é derivado das células de produção durante a extrusão do vírus (*budding*) e são pseudotipados com glicoproteína G do vírus da estomatite vesicular (VSV-G). Todas as proteínas estruturais e enzimas são derivadas da poliproteína Gag-Pol do vetor, a qual é clivada pela enzima protease durante a maturação das partículas. A proteína da matriz forma o invólucro esférico da partícula do VLV, enquanto a proteína da cápside forma um invólucro interno que contém o ácido ribonucleico (ARN) do vetor associado



à proteína da nucleocápside. Este invólucro interno da cápside também contém as enzimas transcriptase reversa e integrase.

O genoma linear, de ARN de cadeia simples do vetor lentiviral v20054, codifica o gene para o CAR anti-GPRC5D e não codifica qualquer gene viral. O promotor que aciona a expressão do transgene é um promotor híbrido que consiste no promotor eucariota do fator de alongamento 1 (EF1)  $\alpha$  (alfa) e o elemento R do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-1 (promotor EF1 $\alpha$  (alfa)/HTLV-1R). O elemento R do HTLV-1 serve como um intrão/intensificador para o promotor EF1 $\alpha$  (alfa).

Outras sequências provirais, não codificantes, inseridas são derivadas do VIH-1. Estas sequências compreendem as regiões LTR que foram tornadas autoinativantes por eliminação de sequências do promotor/intensificador e regiões atenuadas das proteínas e elementos que auxiliam na produção, empacotamento ou transferência do transcrito que contém o gene terapêutico. O VLV não codifica quaisquer proteínas do VIH.

Mais precisamente, o ARN do VLV CAR anti-GPRC5D codifica vários elementos virais, incluindo Repetições Terminais Longas (*Long Terminal Repeats* - LTRs) que direcionam a transcrição reversa e a integração da forma proviral, um elemento de resposta Rev que permite um aumento mediado por Rev na estabilidade do ARN viral, e um trato de polipurina central que é necessário para uma transcrição reversa eficaz. A LTR 3' foi modificada de modo a eliminar o promotor/intensificador na região U3 e confere propriedades SIN à forma proviral integrada. Assim, as LTRs na forma proviral integrada são inativas em termos de transcrição e grandemente comprometidas em termos de síntese de ARN viral de comprimento total em células T transduzidas. As LTRs SIN também reduzem o potencial para afetar a transcrição de regiões de codificação celular adjacentes ao sítio de integração viral. Além disso, o codão de iniciação da tradução no fragmento do gene gag, que é parte do sinal de empacotamento Psi, foi mutado, produzindo um codão de paragem da tradução, impedindo a produção de qualquer proteína Gag. Adicionalmente, está presente um elemento mutante regulador derivado de um Elemento Regulador Pós-transcricional do vírus da hepatite da marmota (*Woodchuck hepatitis virus Posttranscriptional Regulatory Element* - WPRE) para melhorar a estabilidade do ARN viral.

O vetor é deficiente em termos de replicação e é autoinativante. Não é possível a constituição de novas partículas virais, nem a libertação das mesmas a partir da célula hospedeira final, devido à ausência, no provírus, de todas as proteínas acessórias que conferem infecciosidade e potencial replicativo ao lentivírus.

(f) Método para a introdução do vetor no organismo recetor

- |       |                    |                |
|-------|--------------------|----------------|
| (i)   | transformação      | (.)            |
| (ii)  | eletroporação      | (.)            |
| (iii) | macroinjeção       | (.)            |
| (iv)  | microinjeção       | (.)            |
| (v)   | infeção            | (.)            |
| (vi)  | outro, especificar | (X) Transdução |

5. Se a resposta à pergunta B.3(a) e (b) for não, qual foi o método utilizado no processo de modificação?

Não aplicável.

- (i) transformação (.)
- (ii) microinjeção (.)
- (iii) microencapsulação (.)
- (iv) macroinjeção (.)
- (v) outro, especificar (.)

6. Composição da inserção

(a) Composição da inserção

A inserção codifica as sequências necessárias para a expressão e produção do transgene CAR terapêutico.

A composição e descrição dos elementos transgênicos, incluindo a origem e a função de cada componente, é fornecida abaixo:

**Componente da inserção:** Sequência de sinalização líder N-terminal

**Origem:** Humana

**Função:** Direciona a expressão de CAR na superfície

**Componente da inserção:** scFv anti-GPRC5D

**Origem:** Humana e sintética

**Função:** Recetor de antígeno específico para GPRC5D

**Componente da inserção:** Charneira da IgG4

**Origem:** Humana

**Função:** Fornece espaço suficiente para o scFv em relação à membrana celular

**Componente da inserção:** Região transmembranar de CD28

**Origem:** Humana

**Função:** Domínio transmembranar para ancoragem à membrana celular

**Componente da inserção:** Elemento co-estimulador de 4-1BB

**Origem:** Humana

**Função:** Domínio citoplasmático para a co-estimulação das células T

**Componente da inserção:** Cauda citoplasmática de CD3zeta

**Origem:** Humana

**Função:** Domínio citoplasmático para a ativação das células T

(b) Origem de cada parte constituinte da inserção

Ver resposta a 6 (a).

(c) Função pretendida de cada parte constituinte da inserção no OGM

Ver resposta a 6 (a).

(f) Localização da inserção no organismo hospedeiro

- num plasmídeo livre (.)
- integrada no cromossoma (X)

- outro, especificar

(g) A inserção contém partes cujos produtos ou funções não sejam conhecidos?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar

**D. Informação sobre o(s) organismo(s) a partir do(s) qual(uais) a inserção é derivada**

1. Indicar se é um(a):

viroide (.)

vírus de ARN (.)

vírus de ADN (.)

bactéria (.)

fungo (.)

animal

- mamíferos (X)

- inseto (.)

- peixe (.)

- outro animal (.)

(especificar filo, classe)

outro, especificar

2. Nome completo

As sequências da inserção e a sua origem estão listadas na Secção C.6.(a).

As sequências do transgene (CAR anti-GPRC5D) são todas derivadas de humanos.

(i) ordem e/ou táxon superior (para animais) ...

(ii) nome da família para plantas ...

(iii) género Homo

(iv) espécie Homo sapiens

(v) subespécie ...

(vi) estirpe ...

(vii) cultivar/linhagem ...

(viii) patovar ...

(ix) designação comum ...

3. O organismo é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, especificar o seguinte:

(b) para quais dos organismos seguintes:

seres humanos (.)  
animais (.)  
plantas (.)  
outro ..

- (b) as sequências doadas estão de alguma forma envolvidas nas propriedades patogénicas ou nocivas do organismo  
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, facultar a informação relevante ao abrigo do Anexo III A, ponto II(A)(11)(d):  
Não aplicável.

4. O organismo dador encontra-se classificado ao abrigo das regras Comunitárias existentes relacionadas com a proteção da saúde humana e do meio ambiente, como a Diretiva 90/679/CEE relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho?

Sim (.) Não (X)  
Se sim, especificar

As sequências do transgene são derivadas de humanos. O ser humano não está classificado ao abrigo das regras Comunitárias existentes.

5. O organismo dador e o recetor trocam material genético de forma natural?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

#### **E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado**

1. Traços genéticos e características fenotípicas do organismo recetor ou parental que tenham sido alterados em resultado da modificação genética

- (a) o OGM é diferente do recetor no que respeita à capacidade de sobrevivência?  
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)  
Especificar

- (b) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita ao modo e/ou à taxa de reprodução?  
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)  
Especificar

- (c) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita à disseminação?  
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)  
Especificar

- (d) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita à patogenicidade?  
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)  
Especificar

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

As sequências que codificam o CAR dirigido contra o GPRC5D são introduzidas nas células T por transdução com um lentivírus de terceira geração, incompetente para replicação, autoinativante. Devido à integração do vetor viral no genoma do hospedeiro, as sequências do CAR estarão presentes como uma parte integrante e estável do ADN do hospedeiro nas células transduzidas durante o período durante o qual as células persistem após a perfusão. O transgene de CAR inserido apenas transporta o gene de expressão do CAR específico para GPRC5D. Não possui os genes necessários para a replicação ou patogenicidade do VIH.

3. O OGM é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

- (a) para quais dos organismos seguintes?  
Não aplicável

seres humanos (.)  
animais (.)  
plantas (.)  
outro (.)

- (b) facultar a informação relevante especificada no Anexo III A, ponto II(A)(11)(d) e II(C)(2)(i)

O OGM não é patogénico nem nocivo. Não foram notificadas questões de segurança durante o desenvolvimento não clínico e clínico do BMS-986393.

Além disso, o vetor v20054 utilizado para a transdução dos linfócitos T autólogos é um vetor lentiviral incompetente para replicação, autoinativante. Não é capaz de replicação em células humanas e, como tal, não consegue formar uma descendência de viriões que resultaria na disseminação de um vírus replicante ou na recombinação com outros retrovírus.

O vetor lentiviral v20054 utiliza um sistema de genoma dividido, de terceira geração, no qual os plasmídeos que codificam os segmentos e genes necessários para formar o vetor viral estão segregados em três plasmídeos ajudantes (*helper*) separados: a glicoproteína (não derivada de um lentivírus) do envelope encontra-se num plasmídeo, os genes *gag* e *pol* (derivados do VIH-1) noutra plasmídeo e o gene *rev* (derivado do VIH-1) num terceiro plasmídeo. O transgene está codificado num plasmídeo de transferência (derivado do VIH-1, mas autoinativante devido a uma deleção na LTR 3'). Adicionalmente, é adicionado um plasmídeo suplementar, o qual codifica um pré-ARNsn U1 modificado, o que pode aumentar o título do vetor lentiviral. Todas as sequências são fornecidas *in trans* por transfeção dos plasmídeos na linha celular HEK293T que apenas permite a expressão transitória destas construções durante a fase

de produção do vetor viral. O risco de formação de lentivírus competentes em termos de replicação (*replication competent lentivirus* - RCL) é ainda menor ao reter-se a dependência Rev do vetor viral. O Rev é necessário para exportar o transgene do genoma de ARN do núcleo para o citoplasma para expressão das proteínas e para o empacotamento. Como o Rev é apenas fornecido como *in trans* e como a proteína Rev não é empacotada no vírus, a probabilidade de um genoma de ARN lentiviral poder continuar a sua exportação nuclear em células transduzidas é altamente improvável. Por fim, a natureza autoinativante do vetor significa que a expressão da LTR é significativamente reduzida devido à deleção da LTR 3' e ausência do gene *tat* do VIH-1 (normalmente necessário para transcrição acionada pela LTR).

O OGM é derivado de células T autólogas isoladas a partir do sangue periférico de doentes com mieloma múltiplo em recaída e/ou refratário (MM R/R). Com base nas condições e passos de lavagem do processo de fabrico, prevê-se que não estejam presentes quaisquer partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral no produto farmacológico BMS-986393.

Por fim, as células T não conseguem sobreviver fora do doente. As células não são patogénicas e não conseguem persistir ou replicar-se no meio ambiente ou noutros organismos. Os doentes são testados para despiste do VIH durante a seleção e excluídos do ensaio clínico se testarem positivo, eliminando assim o risco de recombinação com qualquer VLV que pudesse potencialmente permanecer no produto farmacológico.

#### 4. Descrição dos métodos de identificação e deteção

##### (a) Técnicas utilizadas para detetar o OGM no ambiente

As células transduzidas com o vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D (i.e., produto farmacológico BMS-986393) não são libertadas no meio ambiente e não são estáveis em condições ambientais não controladas. Após a administração do produto, os doentes são monitorizados para avaliar a persistência do BMS-986393 utilizando ddPCR específica para as sequências do VLV integrado.

##### (b) Técnicas utilizadas para identificar o OGM

A ddPCR é utilizada para medir as sequências integradas do vetor e detetar a presença de células T transduzidas.

## F. Informações relativas à libertação

### 1. Objetivo da libertação (incluindo quaisquer potenciais benefícios ambientais significativos que possam ser esperados)

O OGM (produto autólogo) final será perfundido num doente incluído num ensaio clínico com o objetivo de reconhecer e atingir células que exprimem GPRC5D, incluindo células malignas. Ao ligar-se a células que exprimem GPRC5D, o BMS-986393 foi concebido para ativar, proliferar, excretar citocinas pró-inflamatórias e matar seletivamente células-alvo que

exprimem GPRC5D. O objetivo da libertação consiste em conduzir um estudo de Fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico, para comparar a eficácia e segurança de BMS-986393 *versus* tratamentos convencionais em participantes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, ambos resistentes à lenalidomida. O produto farmacológico BMS-986393 não será libertado no meio ambiente. Não se preveem quaisquer efeitos significativos no meio ambiente.

É de salientar que o vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D é utilizado apenas para transduzir as células T autólogas *ex vivo* em instalações de fabrico com BPF controladas.

2. O local de libertação é diferente do habitat natural ou do ecossistema no qual o organismo recetor ou parental é regularmente utilizado, armazenado ou encontrado?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar

3. Informações relativas à libertação e à área envolvente

- (a) Localização geográfica (região administrativa e, quando adequado, referência da grelha):

Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E (IPO Porto), Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal

- (b) Dimensão do centro do estudo (m<sup>2</sup>):

- (i) local de libertação real (m<sup>2</sup>):

A administração do BMS-986393 irá decorrer em ambiente clínico, num quarto de hospital.

- (ii) local de libertação mais amplo (m<sup>2</sup>):

A administração do BMS-986393 irá decorrer em ambiente clínico, num quarto de hospital.

- (c) Proximidade de biótipos ou áreas protegidas internacionalmente reconhecidos (incluindo reservatórios de água potável), mais passíveis de serem afetados:

Não aplicável dado que a libertação irá decorrer durante um estudo clínico em centros de investigação.

- (d) Flora e fauna incluindo culturas, rebanhos animais e espécies migratórias que possam potencialmente interagir com o OGM

Não aplicável dado que a libertação irá decorrer durante um estudo clínico em centros de investigação

4. Método e quantidade da libertação

(a) Quantidades de OGM a libertar:

O OGM não se destina a ser libertado no meio ambiente. O BMS-986393 será perfundido uma vez por doente, numa dose-alvo de  $150 \times 10^6$  células T CAR-positivas viáveis (células T-CAR+).

(b) Duração da operação:

Toda a operação, desde o início da descongelação (remoção da conservação em LN2 [*liquid nitrogen*]) até se completar a administração do BMS-986393, tem de estar concluída no período de 2 horas.

(c) Métodos e procedimentos para evitar e/ou minimizar a disseminação dos OGM para além do local de libertação

O OGM é administrado por via IV no doente sob condições padrão controladas para transplante celular no centro. O BMS-986393 será expedido para o centro num contentor de expedição validado antes da administração planeada. O BMS-986393 será descongelado no centro, numa zona de perfusão do hospital. O transporte interno do OGM, do OGM residual e das amostras dos doentes no estudo, é efetuado num recipiente passível de desinfeção, corretamente rotulado, à prova de fugas, inquebrável. O pessoal do centro irá receber formação sobre os procedimentos de manuseamento, administração, descongelação e inventariação do OGM. Quaisquer manipulações do OGM serão feitas de acordo com o nível adequado de contenção de risco biológico. O Promotor atribuiu um Nível de Biossegurança 1 (Biosafety Level 1 - BSL1) ao BMS-986393, de acordo com a avaliação do risco do produto, a sua satisfação das condições listadas na Tabela 1 das “Boas práticas na avaliação de aspetos relacionados com OGM, no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de um vetor retro/lentiviral”. Conforme descrito neste documento, os OGM humanos modificados por vetores lentivirais não conseguem proliferar no meio ambiente. No caso do BMS-986393, o risco de formação de vírus competentes em termos de replicação ou da presença de partículas infecciosas do vetor viral no produto acabado é negligenciável. O Promotor reduziu o risco de formação de RCL através da conceção intencional de propriedades do vetor lentiviral (ausência de sequências homólogas entre o provírus e o WT-HIV 1/2 e o HTLV 1/2, minimizando a recombinação homóloga como mecanismo para a geração de RCL), condições durante o processo de fabrico (separação dos genes virais em múltiplos plasmídeos durante a produção viral) e controlo analítico (ausência demonstrada de RCL de vetores virais). Adicionalmente, os primeiros 40 lotes clínicos de BMS-986393, de um total de 142 lotes fabricados até julho de 2024, foram testados em termos de RCL, e todos os resultados foram negativos. Como resultado, o risco negligenciável de ocorrência de RCL definido pela orientação é satisfeito. De acordo com as condições na Tabela 1 do documento, as células de doentes/dadores VIH positivos são excluídas através dos critérios de exclusão do protocolo do ensaio clínico; contudo, os doentes/dadores HTLV positivos não são excluídos do fabrico. Conforme descrito acima, o risco de geração de RCL é negligenciável no que diz respeito à coinfeção pelo HTLV. Por conseguinte, o manuseamento nas condições BSL1 para atividades a jusante do fabrico do produto é justificável de acordo com a orientação.

Antes e durante a administração, o OGM está contido em recipientes fechados; não irão ocorrer quaisquer atividades em que terceiras entidades ou pessoal médico, possam entrar em contacto direto com o mesmo. A administração do OGM será feita em centros médicos, equipados para a administração segura de produtos biológicos ou celulares, por funcionários com experiência



e formação apropriada em procedimentos de higiene e normas relacionadas com a segurança e manuseamento de materiais infecciosos. O BMS-986393 contém células T autólogas humanas, por conseguinte, os funcionários do centro devem aplicar as precauções universais para a prevenção da transmissão de infeções transmitidas pelo sangue. Durante a colheita de amostras, a descontaminação de superfícies e áreas potencialmente contaminadas, a descontaminação e eliminação de resíduos e potencial material remanescente, o pessoal médico deverá utilizar vestuário apropriado. Todo o OGM parcialmente usado ou não usado, os sacos, as compressas absorventes de barreira, quaisquer consumíveis utilizados na preparação e no processo de administração, têm de ser eliminados de acordo com a política de eliminação de resíduos de risco biológico do centro para tecidos com agentes patogénicos transmitidos pelo sangue ou material de doentes potencialmente infeccioso. Os sacos de transfusão usados e o equipamento protetor serão recolhidos num saco selável, que será colocado num contentor dedicado e corretamente rotulado, para ser levado para a sala de resíduos do centro.

Para além da limpeza e higienização padrão do quarto do hospital e da eliminação dos resíduos do OGM e materiais contaminados, não é necessário qualquer tratamento particular do centro. As células T humanas requerem soluções complexas, controlos ambientais e físicos para conseguirem sobreviver fora do corpo humano.

5. Breve descrição das condições ambientais médias (clima, temperatura, etc.)

O BMS-986393 será administrado ao doente num ambiente hospitalar, à temperatura ambiente.

6. Dados relevantes relativos a libertações anteriores realizadas com o mesmo OGM, caso existam, sobretudo relacionados com os potenciais impactos ambientais e para a saúde humana decorrentes da libertação.

Está a decorrer uma investigação clínica com o BMS-986393. Não existem dados relevantes aplicáveis em relação a potenciais impactos ambientais decorrentes de libertações anteriores realizadas com o BMS-986393. O BMS-986393 não consegue persistir no meio ambiente.

**G. Interações do OGM com o ambiente e potencial impacto no ambiente, se significativamente diferente do organismo recetor ou parental**

Esta secção não é aplicável. O organismo-alvo é o doente recetor autólogo. As células T autólogas transduzidas não são libertadas no meio ambiente.

1. Nome do organismo-alvo (se aplicável)
- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| (i) ordem e/ou táxon superior (para animais) | <i>Homo sapiens</i> (Primates) |
| (ii) nome da família para plantas            | ...                            |
| (iii) género                                 | ...                            |
| (iv) espécie                                 | ...                            |
| (v) subespécie                               | ...                            |
| (vi) estirpe                                 | ...                            |
| (vii) cultivar/linhagem                      | ...                            |
| (viii) patovar                               | ...                            |
| (ix) designação comum                        | ...                            |

2. Mecanismo e resultado previstos da interação entre os OGM libertados e o organismo alvo (se aplicável)

As células T-CAR BMS-986393 são utilizadas para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída e/ou refratário (MM R/R). Quando injetadas no doente, as células BMS-986393 reconhecem e visam efetivamente células que exprimem GPRC5D. Ao ligar-se às células que exprimem GPRC5D, o BMS-986393 é concebido para ativar, proliferar, excretar citocinas pró-inflamatórias e matar, de forma seletiva, células-alvo que exprimem GPRC5D. As células transduzidas não são viáveis em ambientes fora do indivíduo.

3. Quaisquer outras interações potencialmente significativas com outros organismos no meio ambiente

Nenhuma prevista. Uma possível interação com outros organismos, tais como o VIH (e isso poderia conduzir a uma recombinação *in vivo*, levando à formação de RCL), em doentes é extremamente baixa, uma vez que nenhum doente VIH+ é exposto ao BMS-986393. Os participantes são selecionados antes de serem aceites no presente estudo clínico com BMS-986393. Nenhum produto BMS-986393 é feito a partir de indivíduos VIH+, eliminando assim a possibilidade de recombinação do VLV com o VIH. As células transduzidas não são viáveis fora do corpo de indivíduos tratados. A persistência ou recombinação viral no meio ambiente não é possível devido à utilização de um VLV incompetente em termos de replicação. A administração do produto de OGM a pessoas imunocompetentes leva à rejeição do OGM. Resumindo, não se preveem quaisquer interações entre o BMS-986393 e outros organismos no meio ambiente.

4. É provável que ocorra seleção pós-libertação como, por exemplo, um aumento da competitividade ou da invasividade do OGM?

Sim (.)                      Não (X)                      Desconhecido (.)  
Fornecer detalhes

5. Tipos de ecossistemas nos quais o OGM poderia disseminar-se a partir do local de libertação e nos quais poderia estabelecer-se

Não existe qualquer possibilidade de disseminar o BMS-986393 do centro do estudo clínico para qualquer outro ecossistema. Todos os resíduos clínicos são destruídos de acordo com os procedimentos do hospital para a eliminação de resíduos de risco biológico.

6. Nome completo de organismos não alvo que (tendo em conta a natureza do ambiente recetor) poderão ser involuntariamente prejudicados, de forma significativa, pela libertação do OGM

Não existem quaisquer organismos não alvo que possam ser involuntariamente prejudicados, de forma significativa, pela libertação do OGM. Esta secção não é aplicável.

- (i) ordem e/ou táxon superior (para animais)                      ...  
(ii) nome da família para plantas    ...  
(iii) género    ...

- (iv) espécie ...
- (v) subespécie ...
- (vi) estirpe ...
- (vii) cultivar/linhagem ...
- (viii) patovar ...
- (ix) designação comum ...

7. Probabilidade de trocas genéticas *in vivo*

- (a) do OGM para outros organismos no ecossistema de libertação:

O produto farmacológico BMS-986393 é feito com um vetor incompetente em termos de replicação que insere, de forma estável, o ADN proviral que codifica o CAR no genoma de células T autólogas. O transgene do CAR anti-GPRC5D não é capaz de mobilização ou amplificação. Por conseguinte, a transferência de genes para organismos fortuitos não está prevista e é extremamente baixa pelas seguintes razões:

1. Os potenciais riscos para os indivíduos tratados incluem o risco teórico de geração de um lentivírus competente em termos de replicação (RCL). Contudo, é importante notar que todos os genes virais responsáveis pela patogenicidade e replicação do VIH foram removidos da sequência proviral, e substituídos com um gene terapêutico humano, tornando assim o risco de RCL negligenciável. Não é possível a constituição de novas partículas virais, nem a libertação das mesmas a partir da célula hospedeira final devido à ausência nesta forma proviral, de todas as proteínas acessórias que conferem infecciosidade e potencial replicativo ao lentivírus.

2. Nenhum doente VIH+ será exposto ao BMS-986393. Os participantes são selecionados antes de serem aceites no estudo clínico planeado. Os indivíduos VIH positivos são excluídos de participarem no estudo. Nenhum produto BMS-986393 é feito a partir de indivíduos VIH positivos, eliminando assim a possibilidade de recombinação das sequências provirais inseridas com o VIH.

- (b) de outros organismos para o OGM:

O produto farmacológico BMS-986393 irá existir na forma de células T diferenciadas no indivíduo. Apesar de haver sempre a possibilidade de indivíduos humanos serem infetados com outros organismos, não existe um risco acrescido para o indivíduo dado que o OGM não codifica quaisquer genes virais ou patogénicos.

- (c) consequências prováveis da transferência de genes:

Uma vez criado o produto farmacológico BMS-986393, não se preveem mais transferências de genes.

8. Indicar referências de resultados relevantes (se disponíveis) de estudos de comportamento e de características do OGM e do respetivo impacto ecológico, realizados em ambientes naturais estimulados (por ex., microcosmos, etc.):

Não aplicável. Não foram efetuados quaisquer estudos de comportamento e de características do OGM e do respetivo impacto ecológico, realizados em ambientes naturais estimulados (por ex., microcosmos, etc.).

9. Possíveis interações ambientalmente significativas com processos biogeoquímicos (se diferentes do organismo recetor ou parental)

Não aplicável.

## **H. Informações relativas à monitorização**

1. Métodos para a monitorização dos OGM

Após a perfusão no indivíduo, as células T-CAR positivas serão detetadas utilizando um método à base de PCR para quantificar o transgene CAR.

2. Métodos para a monitorização dos efeitos no ecossistema

Não aplicável. O produto farmacológico BMS-986393 não é libertado no meio ambiente. Além disso, o produto farmacológico (células T-CAR autólogas) não é capaz de sobreviver no meio ambiente.

3. Métodos para a deteção da transferência do material genético doado do OGM para outros organismos

Não aplicável. O produto farmacológico BMS-986393 não é libertado no meio ambiente. Não se prevê que haja material genético doado a outro organismo que não o doente para o qual o produto foi especificamente fabricado. Caso ocorra semelhante transferência, poderá utilizar-se a PCR descrita na secção E.4. para detetar e identificar o OGM. Além disso, a administração do produto de OGM a um humano imunocompetente que não seja o doente autólogo, leva a uma rejeição das células do OGM mediada pelo sistema imunitário.

4. Dimensão da área de monitorização (m<sup>2</sup>)

Não aplicável. O produto farmacológico BMS-986393 não é libertado no meio ambiente. Além disso, o produto farmacológico BMS-986393 (células T-CAR autólogas) não é capaz de sobreviver no meio ambiente.

5. Duração da monitorização

Todos os indivíduos que recebem BMS-986393 serão seguidos em termos de segurança e eficácia durante um máximo de 5 anos após a aleatorização do último participante. Com a descontinuação prematura ou a conclusão do estudo, todos os indivíduos que recebem BMS-986393 irão continuar a ser monitorizados para despistar toxicidades retardadas relacionadas com o BMS-986393, a segurança do vetor viral, estado da doença, estado de sobrevivência e terapêuticas subsequentes para o mieloma múltiplo, sob um protocolo de seguimento a longo prazo, separado (*long-term follow-up* - LTFU), o GC-LTFU-001, durante um máximo de 15 anos após a perfusão do BMS-986393.

## 6. Frequência da monitorização

Todos os Acontecimentos Adversos (AA), AA de interesse especial (AAIE) e Acontecimentos Adversos Graves (AAG) têm de ser coligidos desde o momento da assinatura do consentimento informado, incluindo aqueles que se pensa estarem associados a procedimentos especificados pelo protocolo, e até 6 meses após a perfusão de BMS-986393. A partir do Mês 7 após a perfusão de BMS-986393 e até ao início da terapêutica anti-mieloma subsequente ou o fim do estudo (*end of study* - EOS), o que ocorrer primeiro, todos os AA relacionados com o tratamento em estudo e todos os AAG e AAIE, independentemente da relação com o tratamento em estudo, têm de ser coligidos. A partir do início da terapêutica anti-mieloma subsequente e até ao EOS, todos os AA, AAIE e AAG que estejam relacionados com o tratamento em estudo e todos os AA de Grau 5 (fatais), independentemente da relação com o tratamento em estudo, têm de ser coligidos.

Para todos os indivíduos que receberem BMS-986393, irá efetuar-se a monitorização do OGM por ddPCR no Dia (D)1 (antes da perfusão), D8 (+/- 1 dia), D11 (+/- 1 dia), D15 (+/- 2 dias), mês 2 dia 1 (M2D1) (+/- 3 dias), e M7D1 (+/- 3 dias) após a perfusão de BMS-986393. A partir do Mês 7 após a perfusão, irá efetuar-se a monitorização do OGM em intervalos de 6 meses até ao EOS. Após a descontinuação prematura ou a conclusão do estudo, a monitorização irá continuar de acordo com o protocolo de LTFU (GC-LTFU-001). Será efetuada monitorização adicional na altura de uma nova neoplasia maligna.

## I. Informações sobre o tratamento pós-libertação e o tratamento de resíduos

### 1. Tratamento do centro pós-libertação

O Promotor irá fornecer um Manual de Administração do Produto BMS-986393 a todos os centros participantes; todo o manuseamento do produto deverá ser efetuado de acordo com o Manual de Administração do Produto. Qualquer resíduo do produto e materiais potencialmente contaminados após a administração têm de ser eliminados conforme delineado no Manual de Administração do Produto, de acordo com as medidas de segurança para a eliminação de resíduos de risco biológico da instituição em vigor para agentes patogénicos transmitidos pelo sangue ou para material de doentes potencialmente infeccioso. Esta destruição será claramente documentada e mantida disponível para consulta nos registos. Estes procedimentos e medidas de contenção irão assegurar o manuseamento seguro e a prevenção de qualquer libertação no meio ambiente.

### 2. Tratamento pós-libertação dos OGM

Não é aplicável qualquer tratamento pós-libertação dos OGM, além da eliminação dos resíduos do produto e dos materiais contaminados, conforme descrito sob 1.1. As células T humanas requerem soluções complexas, controlos ambientais e físicos para conseguirem sobreviver fora do corpo humano. Sem estes controlos no meio ambiente em geral, as células T humanas não conseguem sobreviver.

### 3. (a) Tipo e quantidade de resíduos gerados

Qualquer produto parcialmente não usado (remanescente no(s) recipiente(s) do produto) e materiais usados para a administração de BMS-986393, incluindo o(s) recipiente(s) do produto, conjuntos de administração IV, e quaisquer consumíveis usados na preparação que tenham estado em contacto com o BMS-986393. O tipo e a quantidade de resíduos são também documentados num Formulário de Eliminação/Destruição do Produto e arquivado no Ficheiro de Investigação do Centro (*Investigational Site File* - ISF).

3. (b) Tratamento de resíduos

Qualquer resíduo do produto e materiais potencialmente contaminados após a administração têm de ser eliminados conforme delineado no Manual de Administração do Produto, de acordo com as medidas de segurança para a eliminação de resíduos de risco biológico da instituição em vigor para agentes patogénicos transmitidos pelo sangue ou para material de doentes potencialmente infeccioso. Esta destruição será claramente documentada e mantida disponível para consulta nos registos.

**J. Informações sobre planos de emergência**

1. Métodos e procedimentos para o controlo da disseminação do(s) OGM em caso de disseminação inesperada

Estão implementadas políticas e procedimentos padrão nos hospitais e nas instituições de investigação para o tratamento de resíduos médicos que poderão conter agentes patogénicos transmitidos pelo sangue. O BMS-986393 (produto farmacológico) não é viável no meio ambiente fora do corpo do doente tratado. Não é possível ao produto farmacológico disseminar-se no meio ambiente.

De salientar que o vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D é utilizado apenas para transduzir as células T autólogas *ex vivo* num centro de fabrico, controlado e isolado, com BPF; e degrada-se rapidamente no meio ambiente.

2. Métodos para a remoção do(s) OGM(s) das áreas potencialmente afetadas

Em caso de derrame acidental de BMS-986393 (produto farmacológico), a descontaminação é efetuada de acordo com os procedimentos em caso de derrame do hospital, tais como utilizar equipamento de proteção individual, cobrir o derramamento com um produto absorvente, aplicar um desinfetante aprovado pelo hospital durante o tempo de contacto apropriado e eliminar os resíduos como sendo de risco biológico. A equipa de estudo no centro que estará envolvida na administração do produto farmacológico em estudo, receberá formação total de acordo com os requisitos do estudo e os procedimentos do hospital.

3. Métodos para a eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc. que possam ter sido expostos durante ou após a disseminação

Não haverá plantas, animais ou solos na unidade de transplante onde o BMS-986393 será administrado ao indivíduo.

4. Planos para proteger a saúde humana e o ambiente no caso da ocorrência de efeitos indesejáveis

O produto farmacológico BMS-986393 (células transduzidas) e o vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D não codificam quaisquer genes patogênicos. As células transduzidas não são viáveis fora do corpo de indivíduos tratados. O vetor lentiviral utilizado para fabricar o BMS-986393 degrada-se rapidamente no meio ambiente. A administração do OGM a pessoas imunocompetentes leva à rejeição das células. Por conseguinte, não se prevêem quaisquer efeitos indesejáveis.