



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE

(Notificación B/ES/23/09)

Título del ensayo

Un estudio de fase I/II multicéntrico, abierto, de un solo brazo que evalúa la seguridad y actividad clínica del QEL-001, un tratamiento de células CAR-T reguladoras autólogas dirigido al HLA-A2, en pacientes cuyo HLA-A2/A28 es negativo y que recibieron un trasplante de hígado HLA-A2 positivo, del promotor Quell Therapeutics Limited.

Características del ensayo

En el ensayo participarán el Hospital Clinic Barcelona, el Hospital Reina Sofía y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El medicamento en investigación se administrará por infusión intravenosa única.

Características del organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, QEL-001, son células T reguladoras autólogas transducidas con un vector lentiviral autoinactivante de 3ª generación, pseudotipado con la glucoproteína de la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que contiene FOXP3 Factor de transcripción), RQR8 (interruptor suicida) y un receptor de antígeno quimérico dirigido contra HLA-A2, y expandido *ex vivo*.

El vector lentiviral QEL-001, se produce en células renales embrionarias humanas 293T (HEK293T) utilizando un sistema de cuatro plásmidos que codifican para la proteína Rev del VIH-1, la proteína VSV-G, las proteínas Gag, pol, el tracto polipurínico central, la secuencia central de terminación y elemento de respuesta Rev de VIH-1, y el transgén.

Evaluación del riesgo.

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado (RCL).

El control del RCL se logra principalmente mediante el control del vector durante la fabricación. La ausencia de RCL se confirma analizando el vector en varios puntos mediante la valoración de las células HEK293T de posproducción, el sobrenadante de recolección y el vector purificado final. Los datos del vector que se utilizará durante el ensayo para la fabricación de QEL-001 demuestran que no se detectó RCL en ninguno de estos puntos temporales. La presencia de RCL se analiza mediante pases seriados en una línea celular permisiva y análisis del sobrenadante para detectar la presencia de transcriptasa inversa mediante un ensayo PERT (Product Enhanced Reverse Transcriptase). La metodología ha sido adecuadamente validada y se ha determinado el límite de detección. Los datos de análisis de dos lotes del vector lentiviral indicaron que en ambos casos no se detectó RCL.

También se vigilará a los pacientes para detectar la presencia de RCL en diversos momentos del ensayo y hasta 15 años después de la administración de QEL-001 en la fase de seguimiento a largo plazo.



-Presencia de partículas residuales de vectores virales infecciosos en el producto terminado

Los sobrenadantes de las etapas de formulación al final del proceso de fabricación celular QEL-001 se analizan para la presencia de la proteína de la cápside P24 del vector lentiviral obteniéndose resultados por debajo del nivel de detección, confirmando así que no hay virus presente.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Deberán seguirse las normas locales de bioseguridad en lo que respecta al transporte, la manipulación y la administración del producto. El QEL-001 está indicado para administración en un entorno hospitalario convencional y se espera que los centros participantes garanticen la disponibilidad de instalaciones y equipos adecuados.

Se espera que todo el personal del centro utilice un equipo de protección personal acorde con los procedimientos hospitalarios vigentes.

La inactivación de restos del medicamento en investigación y de los residuos se realizará de acuerdo con los procedimientos hospitalarios habituales como residuos médicos potencialmente infecciosos.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

La CNB señala que todo el personal a cargo de la manipulación del medicamento en investigación utilizará un equipo de protección personal similar al usado para la manipulación de productos sanguíneos.

Además, recuerda que si se van a analizar muestras de pacientes a los que se ha administrado el medicamento en investigación se deberán utilizar medidas de bioseguridad para riesgo tipo 2 (BSL-2).

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 2 de noviembre de 2023