

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/23/09
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	6 de julio de 2023
d) Título del proyecto:	Estudio de fase I/II multicéntrico, abierto, de un solo brazo que evalúa la seguridad y actividad clínica de QEL-001, un tratamiento de células CAR-T reguladoras autólogas dirigido al HLA-A2, en pacientes con un HLA-A2/A28 negativo que recibieron un trasplante de hígado HLA-A2 positivo
e) Período propuesto para la liberación:	Fecha de inicio del ensayo clínico: Noviembre de 2023. Fecha de finalización del ensayo clínico: Enero de 2040

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Quell Therapeutics Limited Translation and Innovation Hub, 84 Wood Lane, London, W12 0BZ, Reino Unido
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>

Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie) Homo, Homo Sapiens

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

Células T reguladoras autólogas transducidas con un vector lentiviral autoinactivante de 3ª generación que contiene FOXP3, RQR8 (interruptor suicida) y un receptor de antígeno quimérico dirigido contra HLA-A2 (QEL-001) y expandido ex vivo

El medicamento en investigación QEL-001 está compuesto por células T reguladoras autólogas modificadas genéticamente ex vivo con un vector lentiviral autoinactivador de 3.a generación. El vector carece de secuencias de codificación viral que podrían dar lugar a lentivirus con capacidad de replicación; además, el vector carece de cualquier secuencia potenciador-promotor que intervenga en la mutagénesis insercional. Además, debido a la naturaleza lábil de las células reguladoras T en condiciones normales, es muy improbable que el medicamento en investigación sobreviva o persista en superficies ambientales.

La generación de un lentivirus competente en replicación (RCL) tras la infusión de QEL-001 sigue siendo una posibilidad teórica. El vector lentiviral autoinactivador de 3ª generación utilizado para la fabricación ex vivo del producto celular se ha caracterizado por este riesgo y se ha comprobado que es poco preocupante (en consonancia con otros productos similares).

Para evaluar los efectos a largo plazo de QEL-001, está previsto realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes hasta 15 años después de la infusión. La detección del RCL se medirá mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa (q) [PCRq] frente a la glucoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) 14, 26 y 54 semanas después de la dosis y posteriormente una vez al año. Los medicamentos en investigación también se analizan en cuanto al RCL como parte de la estrategia de control de la liberación del producto terminado.

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

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

En caso afirmativo, indique el código del país:
BE (de conformidad con las normas de uso confinado)

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

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

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

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

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

El producto en investigación, QEL-001, está compuesto por células T autólogas específicas del paciente y está destinado a la infusión intravenosa directamente en el mismo paciente del que se donaron las células. No cabe esperar un impacto ambiental de la evaluación de la liberación de QEL-001, ya que las células transducidas pierden viabilidad rápidamente si no se infunden en el organismo y las secuencias vectoriales se perderían fuera del organismo de los sujetos tratados. El vector lentiviral se degrada rápidamente en el ambiente, por lo que no se espera que QEL-001 llegue al medioambiente. Los procedimientos de descontaminación habituales se consideran adecuados para los residuos, los restos y el material y las superficies potencialmente contaminadas.

Se concluye que el riesgo global de QEL-001 para las personas y el medioambiente es insignificante.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>

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

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primate
ii) Género: Homo
iii) Especie: Homo sapiens
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>

Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense):	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Sangre periférica de los pacientes que recibirán QEL-001	

5. a) Técnicas de detección

No aplicable

5. b) Técnicas de identificación

No aplicable

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No aplicable	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplicable	
c) Modo de reproducción	
Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: No aplicable	

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo		
i)	endosporas	<input type="checkbox"/>
ii)	quistes	<input type="checkbox"/>
iii)	esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv)	esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v)	esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi)	huevos	<input type="checkbox"/>
vii)	pupas	<input type="checkbox"/>
viii)	larvas	<input type="checkbox"/>

ix) otras (especifíquense) No aplicable
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia. No aplicable

10. a) Vías de diseminación

No aplicable

10. b) Factores que afectan a la diseminación

No aplicable

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

No aplicable

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

<p>QEL-001 está compuesto por células T reguladoras (Treg) autólogas transducidas con un vector lentiviral (LV) autoinactivante (SIN) de 3ª generación que contiene proteína Forkhead box P3 (FOXP3), RQR8 (interruptor suicida) y un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido contra el antígeno leucocitario humano (HLA)-A2 (A2-CAR) y expandido ex vivo, para la prevención del rechazo del injerto hepático después del trasplante mediante la inducción de tolerancia operativa a largo plazo.</p> <p>La hipótesis que se investigará es que la administración y activación de las células Tregs modificadas en el injerto A2 positivo inducirá un entorno tolerógeno en el que pueda retirarse el tratamiento inmunosupresor (IS) convencional y alcanzarse la tolerancia a largo plazo.</p>
--

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

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

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector

plásmido

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector: El vector lentiviral QEL-001 es un vector lentiviral autoinactivante de tercera generación, pseudotipado con la glucoproteína de la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G).

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Células de mamíferos

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense): El vector viral contiene un transgén tricistrónico que codifica la proteína P3 de la Forkhead box (FOXP3), que es el marcador fenotípico de las células T reguladoras.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector

El vector lentiviral QEL-001 es un vector lentiviral autoinactivador de tercera generación, pseudotipado con la glucoproteína de la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que contiene un transgén tricistrónico. El transgén codifica un interruptor de seguridad (RQR8), FOXP3 y un A2-CAR. A continuación se resumen los componentes del genoma de ARN del vector lentiviral.

- Repetición terminal larga (LRT) 5' truncada - promotor y sitio de inicio de la transcripción
- VIH-1Ψ – Señal de empaquetamiento del VIH
- Elemento de respuesta Rev (RRE) - La RRE del VIH-1 proporciona la exportación del ARNm dependiente de Rev desde el núcleo al citoplasma
- Tracto poliPurínico central y secuencia central de terminación (cPPT-CTS) - Sitios de cebado para la transcripción inversa
- Promotor de Virus Formadores de Foco en el Bazpl (SFFV) – Promotor LTR
- Secuencia de Kozak – Secuencia consenso de vertebrados para la iniciación fuerte de la traducción
- RQR8 – Interruptor de seguridad que contiene dos sitios de unión de rituximab y epítipo QBEND10
- P2A – Péptido autoescindidor 2A de la poliproteína del tescovirus porcino-1
- FOXP3, variante de transcripción 1 – Regulador de la transcripción (de la vía reguladora en el desarrollo y la función de los linfocitos T reguladores)
- T2A – Péptido autoescindidor 2A de la proteína de la cápside del virus Thosea asigna (TaV-CP)
- A2-CAR – Receptor antigénico quimérico A2
- Elemento regulador postranscripcional mut6 del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) – Elemento regulador postranscripcional (Mutado para impedir la expresión de la proteína X del virus de la hepatitis de la marmota)
- LTR – U3 suprimido 3' LTR U3 suprimido 3' para la autoinactivación

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especificúense): Transducción (*ex vivo*)

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El vector lentiviral QEL-001 es un vector lentiviral autoinactivante de tercera generación, pseudotipado con la glucoproteína de la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), que contiene un transgén tricistrónico. El transgén codifica un interruptor de seguridad (RQR8), FOXP3 y un A2-CAR. El interruptor de seguridad RQR8 es una construcción de 136 aminoácidos, compuesta por dos epítomos de unión a rituximab (mimótopo CD20) que flanquean un epítomo QBEnd10 (40 aminoácidos N terminales del grupo de diferenciación maduro (CD)34) en una región del tallo de CD8.</p> <p>El A2-CAR está compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) anti HLA2-A*02 en una estructura de CAR de segunda generación. La estructura contiene una región transmembrana y bisagra de CD8 humana fusionada con el motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptores (ITAM) Cd3zeta y CD28 intracelular. Se ha demostrado que las células Tregs que expresan el receptor de antígeno quimérico A2 (A2-CAR) se unen a la molécula HLA humana A*02 sin alterar su fenotipo ni estabilidad epigenética.</p> <p>La proteína Forkhead Box P3 (FOXP3) es un regulador transcripcional de la vía reguladora en el desarrollo y la función de las células T reguladoras.</p> <p>La versión mut 6 del WPRE contiene los siguientes cambios de base (1488 ATCAT.....T 1502) para impedir la expresión de la proteína X del virus de la hepatitis de la marmota.</p>
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Véase 6 a)
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG: Véase 6 a)
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p>

<p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense):</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo, especifíquese:</p>

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input checked="" type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> Humano
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

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

vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Las células transducidas no sobrevivirán fuera del hospedador ni en el medioambiente. Sin embargo, si fuera necesario, el promotor podría probar la proteína de la cápside P24 o la proteína espicular VSVG mediante ELISA, ya que serían residuales de una partícula inactiva.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Las células transducidas se identifican mediante citometría de flujo para detectar la expresión de los transgenes virales QEL-001 (FOXP3, RQR8 y HLA-A2 Dextramer) en Tregs viables (CD4+, CD25+, FOXP3+).

F. Información sobre la liberación

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

La finalidad de la liberación es evaluar la actividad clínica de QEL-001, para lo cual la hipótesis que se investigará es que la administración y activación de las células Treg modificadas en el injerto A2 positivo inducirá un entorno tolerógeno en el que pueda retirarse el tratamiento inmunosupresor (IS) convencional y alcanzarse la tolerancia a largo plazo. No se esperan beneficios ni daños para el medioambiente.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

QEL-001 se administrará durante el ensayo clínico propuesto en las siguientes instalaciones médicas:

Dirección del centro de estudios clínicos
Hospital Clínic Barcelona Área. Adm. Hepatología (planta 3, esc 7--9) Villarroel 170, Barcelona 08036
Hospital Reina Sofía Edificio Consultas Externas, 1ª planta Secretaría de Hepatología-Trasplante Hepático Avenida Menéndez Pidal s/n, Córdoba 1400
Hospital G.U. Gregorio Marañón Unidad Hepática, Servicio de Gastroenterología y Hepatología Calle Dr. Esquerdo 46, Edificio médico-quirúrgico central. Área 6300., Madrid 28009

<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No aplicable</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplicable</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Los pacientes recibirán una dosis objetivo de 200 x 10e6 células transducidas QEL-001 viables, con un rango de dosis aceptable de 50 - 200 x 10e6 células transducidas QEL-001 durante la parte 1 (cohorte de seguridad de la infusión) del ensayo clínico propuesto. Durante esta fase, la dosis infundida no superará 200 x 10e6 células transducidas de QEL-001. En la parte 2 (cohorte de expansión de la infusión) la dosis objetivo es de 200 x 10e6 células viables transducidas de QEL-001, con un rango de dosis aceptable de 50 - 700 x 10e6 células transducidas de QEL-001. Al menos un sujeto debe recibir 200 x 10e6 células transducidas, ya sea en la parte 1 o en la parte 2, antes de poder superar esta dosis. QEL-001 se administrará mediante una infusión intravenosa única el día 1 del estudio.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La infusión del ATMP debe durar aproximadamente 5 minutos para una bolsa de 10 ml y 35 minutos para una bolsa de 70 ml. Se calcula que la infusión durará unos 40 minutos.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>QEL-001 contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente. Deberán seguirse las normas locales de bioseguridad en lo que respecta al transporte, la manipulación y la administración del producto. 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.</p> <p>Se espera que todo el personal del centro utilice un equipo de protección personal acorde con el NSB¹ y las políticas hospitalarias vigentes.</p> <p>El medicamento (células transducidas) y el vector lentiviral no codifican ningún gen patógeno. Las células transducidas no son viables fuera del organismo de los sujetos tratados. El vector lentiviral se degrada rápidamente en el ambiente. La administración del producto OMG a personas inmunocompetentes provoca el rechazo de las células OMG. Por consiguiente, no se esperan efectos adversos.</p>

Debido al riesgo limitado de presencia, multiplicación o efectos adversos, el personal del hospital utilizará sus propios procedimientos normalizados de trabajo y medidas de seguridad estándar para realizar la infusión.

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

Todas las administraciones de QEL-001 se realizarán en un entorno controlado de salas hospitalarias convencionales en las instituciones citadas en F3a.

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

No se ha producido ninguna liberación previa del mismo OMG.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

QEL-001 utiliza las células T reguladoras del propio paciente, que se han modificado genéticamente y expandido ~~genéticamente~~ *ex vivo* y se vuelven a infundir al paciente. Se parte de la hipótesis de que la administración y activación de las células Treg modificadas en el injerto A2 positivo inducirá un entorno tolerógeno en los pacientes sometidos a trasplante hepático que permitirá retirar el tratamiento inmunosupresor habitual y lograr una tolerancia a largo plazo.

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

El vector y el producto QEL-001 no sobrevivirán en el medioambiente, por lo que

no se creen posibles interacciones con otros organismos del medioambiente.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese:		

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

No aplicable

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

i) Orden y taxón superior (animales): No procede
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

QEL-001 está compuesto por células T reguladoras modificadas y es específico para cada paciente. Debido a la naturaleza cerrada del envío y la administración al paciente, no es probable que el vector llegue al medioambiente. Si se produjera una exposición o liberación accidental, no se producirían efectos adversos en el medioambiente, ya que se degradaría rápidamente antes de cualquier interacción.

La generación de un lentivirus competente en replicación (RCL) tras la infusión de QEL-001 sigue siendo una posibilidad teórica. El vector lentiviral autoinactivante de 3ª generación utilizado para la fabricación *ex vivo* del producto celular se ha caracterizado para este riesgo y se ha comprobado que es poco preocupante (en consonancia con otros productos similares).

El control del RCL se logra principalmente mediante un control minucioso 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. Una evaluación del riesgo realizada por Quell Therapeutics concluyó que, basándose en el uso de un vector lentiviral autoinactivante de 3ª generación (junto con otros factores), no cabe esperar la generación espontánea de RCL durante la fabricación posterior del producto terminado. 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.

b) De otros organismos al OMG:

QEL-001 está compuesto por células T reguladoras modificadas derivadas de un paciente humano en particular para uso exclusivo en ese paciente. Las células T reguladoras transducidas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosas; por lo tanto, no representan un riesgo para el medioambiente en general, y la liberación no supone un riesgo de transferencia posible de genes desde y hacia otras especies.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

QEL-001 está compuesto por células T reguladoras modificadas derivadas de un paciente humano en particular para uso exclusivo en ese paciente. Las células T reguladoras transducidas no pueden sobrevivir fuera del cuerpo humano y no son infecciosas; por lo tanto, no representan un riesgo para el medioambiente en general y la liberación no supone un riesgo de transferencia posible de genes hacia y desde otras especies.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No aplicable

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

No aplicable

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se utilizará un método de PCR para vigilar la persistencia de las células T autólogas modificadas genéticamente. Además, el RCL se controlará mediante un análisis basado en PCR que detecte y cuantifique las copias del gen que codifica la proteína de la envoltura del vector, a saber, la proteína G del virus de la estomatitis vesicular

(VSV-G), que es necesaria para el ensamblaje de partículas lentivirales infecciosas pseudotipadas, pero que están ausentes de la estructura del vector.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplicable

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

No aplicable

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplicable. El OMG se administra únicamente a los sujetos del estudio en las salas designadas de cada centro clínico.

5. Duración del seguimiento

Hasta 15 años por paciente, según las directrices.

6. Frecuencia del seguimiento

Como estudio de administración única, el seguimiento de los sujetos se lleva a cabo hasta 14 y 82 semanas después de la infusión para evaluar la seguridad y la actividad clínica en las partes 1 y 2, respectivamente. En este protocolo se mantendrá el seguimiento a largo plazo para determinar la seguridad y la actividad clínica de los vectores lentivirales. El seguimiento de los sujetos tratados continuará hasta 15 años después de la infusión de QEL-001, de conformidad con las directrices de las autoridades sanitarias. Se realizará una evaluación semestral hasta 5 años después de la infusión y, posteriormente, una evaluación anual durante los 10 años siguientes en todos los sujetos que hayan recibido una infusión del producto celular QEL-001. Todos los sujetos que completen el estudio o que se retiren prematuramente después de la infusión de QEL-001 se incluirán automáticamente en esta fase de seguimiento a largo plazo.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La limpieza de la sala después de la infusión de QEL-001 seguirá los procedimientos habituales del hospital para los productos hemoderivados. No se requieren medidas especiales de limpieza o desinfección.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todo producto parcialmente utilizado o no utilizado (material que quede en las bolsas), las bolsas, las almohadillas de barrera absorbentes, los suministros utilizados en el proceso de preparación y administración, incluido el equipo de administración IV, se eliminarán como residuos hospitalarios biológicos o del grupo III. Todo producto QEL-001 sin usar, sea cual sea el motivo (producto mal etiquetado, si el estado del paciente impide la infusión o si los pacientes la rechazan), deberá devolverse al centro de fabricación o (si así lo acuerda el centro de fabricación) desecharse conforme a los procedimientos operativos estándar del

centro como residuos biológicos o del grupo III.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todos los materiales que entren en contacto con el producto (por ejemplo, plásticos, agujas, guantes, gasa, algodón, etc.) se tratarán como residuos clínicos biológicos.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales que entren en contacto con el producto de células T serán incinerados / eliminados de acuerdo con los procedimientos locales (hospital) como residuos biológicos o del grupo III. Los productos de células T que se deban destruir se desecharán en bolsas de residuos clínicos para autoclave, de conformidad con las normas de seguridad locales para residuos biológicos.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

Se estima que el riesgo de dispersión es muy bajo, ya que QEL-001 no puede sobrevivir fuera del cuerpo humano. La aplicación de QEL-001 a los pacientes se llevará a cabo en áreas adecuadas y confinadas dentro de los centros de investigación propuestos. Una lesión accidental con agujas contaminadas con QEL-001 producirá una fuerte alorespuesta en la persona afectada, lo que evitará una mayor propagación de QEL-001. En un documento aparte se definen las instrucciones de transporte, manipulación y eliminación del material para ensayos clínicos. Las personas que participen en el ensayo clínico recibirán formación sobre los procedimientos y las medidas que se deben adoptar en caso de dispersión inesperada o liberación accidental, según proceda.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas

Se seguirán los procedimientos de descontaminación estándar de las salas del hospital.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No aplicable.

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

Los pacientes tratados con QEL-001 en lo relativo al contenido del ensayo clínico propuesto serán monitorizados periódicamente. La respuesta de emergencia se define en el protocolo clínico y es responsabilidad del investigador y del promotor responsables del ensayo.

El personal que manipule el medicamento en investigación QEL-001 deberá seguir las instrucciones de manipulación y las medidas de protección establecidas en las instrucciones escritas para el ensayo clínico y seguir las normas del hospital (p. ej., la necesidad de llevar ropa específica, guantes y seguir los procedimientos de desinfección estándar).