

**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/24/28
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	13 de Agosto de 2024
d) Título del proyecto:	Estudio multicéntrico de fase I, abierto y de dos partes para evaluar la seguridad de la infusión de INT2104 en participantes de ambos sexos de 18 años o más con neoplasias malignas de células B recidivantes o resistentes al tratamiento.
e) Período propuesto para la liberación:	Del 01/10/2024 al 01/10/2027

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Interius Biotherapeutics, Inc.
-------------------------------------	--------------------------------

**3. Definición del OMG**

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input checked="" type="checkbox"/>
	Virus ADN <input type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input type="checkbox"/>
	- insectos <input type="checkbox"/>
	- peces <input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/> - otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)
a) Identidad del OMG (género y especie) Familia: <a href="#">Retroviridae</a> Género: <a href="#">Lentivirus</a> Especie: <a href="#">virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), vector lentiviral INT2104</a>
b) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El genoma del vector INT2104 es intrínsecamente estable, ya que solo hay una única ronda de transcripción inversa para el vector no replicante tras la entrada en la célula, y eso ocurre en partículas virales homocigóticas con dos copias de ARN idéntico. La estabilidad del genoma del vector se ha comprobado mediante la secuenciación del plásmido de producción utilizado para transfectar células productoras, el genoma de ARN empaquetado en partículas virales y el ADN transgénico integrado en CMSP humanas tras la transducción in vitro.

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: <a href="#">DE</a>	

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: <a href="#">Australia</a> - Número de la notificación: <a href="#">DNIR-688</a>	

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

<a href="#">No se espera que la liberación del INT2104 tenga un impacto medioambiental adverso. El INT2104 es un vector lentiviral con envoltura no replicativo que tendrá</a>
--

una estabilidad limitada fuera del organismo y se gestionará mediante condiciones de almacenamiento y manipulación cuidadosamente controladas. El vector está diseñado para dirigirse a células T y NK humanas que expresan CD7 en su superficie. El riesgo para otras especies es insignificante.

El INT2104 está diseñado para eliminar las células CD20 positivas tras la infusión intravenosa a pacientes con neoplasias malignas de células B y sería extremadamente improbable que una exposición limitada tras una liberación accidental diera lugar a efectos biológicos o adversos. El INT2104 es un vector lentiviral de tercera generación que se analiza para confirmar la ausencia de lentivirus competentes para la replicación (RCL) y no se han descrito casos de generación de RCL con plataformas de fabricación similares. El riesgo de oncogénesis insercional es ex-tremadamente bajo para los vectores lentivirales, como lo demuestra la ausencia de casos notificados entre >34 000 pacientes que han recibido terapias CAR-T ex vivo. El INT2104 tiene un tropismo limitado, ya que está diseñado para transducir únicamente células que expresan CD7 humano.

Para reducir la posibilidad de liberación accidental, el INT2104 se envasa, envía y administra en condiciones cuidadosamente controladas. El INT2104 se envasará en viales de plástico estériles y los viales envasados se inspeccionarán para detectar cualquier defecto, se etiquetarán y se congelarán antes de su almacenamiento a < -60 °C. Los viales del medicamento se acondicionarán en un envase de cartón secundario que se colocará en una bolsa de contención y se sellará para su envío en un contenedor de transporte aprobado. El INT2104 se enviará congelado en hielo seco a los centros clínicos y se almacenará a < -60 °C en la farmacia del centro clínico. El INT2104 se administrará en un entorno hospitalario por personal con formación profesional.

**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 checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- 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): <a href="#">Ortervirales</a> , <a href="#">Retroviridae</a> , <a href="#">Orthoretrovirinae</a>
ii) Género: <a href="#">Lentivirus</a>
iii) Especie: <a href="#">Virus de la inmunodeficiencia humana 1</a>
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: <a href="#">VIH-1</a>

**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

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

---

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

Sí  No

---

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

Sí  No

**4. Hábitat natural del organismo**

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): [Los seres humanos son los huéspedes naturales del VIH-1.](#)

---

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: [No procede](#)

**5. a) Técnicas de detección**

Existen métodos clínicos estándar para detectar antígenos, anticuerpos y ácidos nucleicos del VIH-1, como la detección por ELISA y RT-PCR.

**5. b) Técnicas de identificación**

Las cepas específicas del VIH-1 pueden determinarse con la secuenciación del ácido nucleico.

**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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El VIH-1 está clasificado en el grupo de riesgo 3 con la disposición adicional de que «puede presentar un riesgo limitado de infección para los trabajadores porque normalmente no son infecciosos por vía aérea». (Directiva 2000/54/CE, 18/09/2000). Los vectores lentivirales de tercera generación como el INT2104 deben seguir las precauciones de manipulación de sustancias con un nivel 2 de bioseguridad (BSL-2).	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input checked="" 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.		
El VIH-1 es patógeno para el ser humano y puede causar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) si no se trata. Puede transmitirse por exposición a la sangre y otros materiales potencialmente infecciosos. Los reservorios latentes pueden activarse, sobre todo tras la interrupción de la terapia antirretrovírica (TAR). El VIH-1 puede replicarse en chimpancés.		

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El VIH-1 tarda aproximadamente 1-2 días en replicarse en células animales.
Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El

VIH-1 El VIH-1 tarda aproximadamente 1-2 días en replicarse en células humanas.
b) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
c) Factores que afectan a la reproducción: El VIH-1 es un virus infeccioso que se replica en las células humanas en ausencia de terapia antirretroviral (TAR).
d) Factores que afectan a la reproducción: El VIH-1 es un virus infeccioso que se replica en las células humanas en ausencia de terapia antirretroviral (TAR).

**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): El VIH-1 puede persistir en reservorios latentes dentro de los individuos infectados. Su estabilidad es limitada fuera del cuerpo humano o en condiciones de laboratorio cuidadosamente controladas.
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

**10. a) Vías de diseminación**

El VIH-1 puede transmitirse por contacto con sangre u otro material potencialmente infeccioso.
--

**10. b) Factores que afectan a la diseminación**

El principal receptor de superficie celular del VIH-1 es el CD4 y los receptores de quimioquinas CCR5 y CXCR4 actúan como correceptores del virus. Las células T CD4+ y las células de linaje macrófago son sistemáticamente seropositivas in vivo.
---

**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)**

El genoma del VIH-1 se ha modificado para producir sistemas de empaquetamiento de vectores lentivirales de tercera generación, que luego se utilizan para generar vectores lentivirales clínicos utilizados en la fabricación de productos terapéuticos, incluidas las células T y células CD34+ transducidas ex vivo. Se han notificado estos protocolos clínicos ex vivo utilizando otros vectores lentivirales de tercera generación:

B/DE/15/PEI2483

B/DE/16/PEI2772

B/DE/17/PEI2978

B-DE-17-PEI3281

B-DE-19-PEI3620

B/ES/17/14

B/ES/17/17

B/ES/19/10

B/ES/19/17

B/ES/19/19

B/ES/20/16

B/ES/20/19

B/ES/22/22

B/ES/23/25

### 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 checked="" 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

El INT2104 está diseñado para transducir in vivo células T y NK CD7 positivas con un receptor quimérico de antígeno (CAR), lo que permite la eliminación de células CD20 positivas en los participantes del estudio con neoplasias malignas de células B. Estas modificaciones genéticas confieren estas capacidades a la vez que hacen

que el vector sea incapaz de replicarse. El vector conserva únicamente las secuencias mínimas del VIH-1 necesarias para el empaquetamiento funcional, la transcripción inversa y la integración. El INT2104 se encuentra aún más atenuado en comparación con el VIH-1 mediante la incorporación de una eliminación parcial de la repetición terminal larga (LTR) inactivada y la eliminación de proteínas accesorias del proceso de fabricación que están implicadas en la infecciosidad, persistencia y patogénesis del VIH-1. La homología de secuencias entre los cinco plásmidos productores se ha reducido para limitar la posibilidad de recombinación y no se ha notificado la existencia de ningún lentivirus competente en replicación (RCL) con un sistema de vectores lentivirales de tercera generación.

**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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>

<p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:</p>
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector</p>
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense)</p>

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

<p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroencapsulación <input type="checkbox"/></p> <p>iv) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) otros, (especifíquense): <a href="#">Ingeniería Sintética</a></p>
---

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

1. LTR SIN: el vector viral contiene una deleción en la región U3 de la repetición terminal larga (LTR) que anula la actividad promotora viral;
2. Promotor: un promotor constitutivo derivado de un gen humano dirige la transcripción del genoma del vector recombinante;
3. CAR20: el receptor de antígeno quimérico está compuesto por un scFv que reconoce el CD20, un dominio transmembrana, y los dominios intracelulares de coestimulación 41BB y de señalización CD3 zeta;
4. WPRE: el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota aumenta la expresión del transgén. Esta secuencia del WPRE está mutada para anular la expresión de la proteína X;
5. Secuencias mínimas necesarias del VIH-1: las LTR, la secuencia de señal de empaquetamiento ( $\Psi$ ), el tracto central polipurínico (cPPT) y el elemento de respuesta Rev (RRE) forman parte integral del empaquetamiento de los genomas vectoriales, la transcripción inversa y la integración. Se trata de secuencias habituales comunes de los vectores lentivirales de tercera generación.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

1. Las LTR, la secuencia señal de empaquetamiento ( $\Psi$ ), la cPPT y la RRE del vector proceden del VIH-1;
2. El WPRE procede del virus de la hepatitis de la marmota (WHV);
3. El promotor constitutivo y la CAR20 proceden de secuencias humanas (*Homo sapiens*).

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

El fragmento de inserción está compuesto por el casete de expresión, que incluye el promotor constitutivo, el transgén CAR20 y el WPRE.

1. Promotor constitutivo: dirige la expresión de la molécula terapéutica CAR20;

2. CAR20: reconoce el CD20 en las células B y permite la destrucción de las células B tras su unión;

3. WPRE: potencia la expresión del transgén.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifiquense): El fragmento de inserción está delimitado por las LTR y otras secuencias esenciales de la cadena principal del vector lentiviral de tercera generación. El genoma de ARN empaquetado en partículas de vectores lentivirales se distingue por la existencia de una LTR 5', compuesta por las regiones R y U5, y una LTR 3', compuesto por las regiones U3 y R parcialmente suprimidas. Tras la entrada en la célula, la transcripción inversa reconstituye LTR SIN idénticas en cada extremo del ADN proviral y el ADN de doble cadena se integra posteriormente en los cromosomas de la célula huésped.

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:

ix) Nombre vulgar:

1. HIV-1: Lentivirus, virus de la inmunodeficiencia humana 1, VIH-1

2. Humano: Homo, H. sapiens

3. Virus de la hepatitis de la marmota: ortohepadnavirus, WHV

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input checked="" type="checkbox"/> VIH
	animales	<input checked="" type="checkbox"/> Virus de la Hepatitis de la marmota
	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 checked="" 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:		
<p>Las secuencias del VIH-1 incluyen las LTR víricas y los elementos de los genes <i>gag-pol</i> que intervienen en el empaquetamiento vírico, la infección, la transcripción inversa y la integración, y contribuyen a la patogenia del VIH-1. No se espera que las secuencias limitadas necesarias para la fabricación de los vectores lentivirales sean perjudiciales, aparte del riesgo extremadamente bajo de oncogénesis por inserción o de generación de virus competentes para la replicación.</p> <p>Las secuencias humanas, incluido el promotor y los elementos que componen el receptor de antígeno quimérico, no son nocivas en su contexto original.</p> <p>El elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WHV) contribuye a la patogenia del WHV, pero no es nocivo de forma independiente.</p>		

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
la secuencia limitada del VIH-1 incluida en el INT2104 no está clasificada. No se sabe si las secuencias del virus de la hepatitis humana y de la marmota presentes en el INT2104 están clasificadas. El INT2104 debe manipularse con las precauciones de seguridad para las sustancias con un BSL-2.	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Las secuencias donantes incluyen una construcción artificial que no existe en la naturaleza.	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

#### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: El INT2104 es un vector lentiviral con envoltura que se espera que tenga una estabilidad limitada fuera del organismo, similar a la del VIH-1.		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: El INT2104 es un vector lentiviral clínico no replicativo		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

**Especifíquese:** La diseminación del INT2104 requeriría la exposición a sangre o tejidos. Sin embargo, el INT2104 no puede replicarse, lo que reduce enormemente el riesgo de diseminación. En los estudios con primates no humanos se identificaron pruebas limitadas de diseminación del ARN del vector INT2104 en orina, heces e hisopos bucales solo en los primeros días tras la administración.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí

No

No se sabe

**Especifíquese:** La mayor parte del genoma del VIH-1 se ha eliminado del INT2104. Los componentes parentales restantes son secuencias no codificantes necesarias para el empaquetamiento, la transcripción inversa y la integración (LTR, secuencia de señal de empaquetamiento, cPPT y RRE); todas se incluyen en trans durante la fabricación y, por lo tanto, esas secuencias no están incluidas en el genoma del INT2104.

El INT2104 está aún más atenuado en comparación con el VIH-1 por la incorporación de LTR autoinactivantes, que eliminan la actividad promotora vírica, y la ausencia de proteínas accesorias del VIH-1 (Vif, Vpr, Nef, Vpu y Tat) implicadas en la infecciosidad, persistencia y patogénesis del VIH-1. La homología de secuencia entre los cinco plásmidos productores se ha reducido para limitar la posibilidad de recombinación.

Estas características son distintivas de los vectores lentivirales de tercera generación, que se utilizan en la fabricación de terapias de células CAR-T ex vivo. Al igual que estos vectores lentivirales clínicos, INT2104 se ha diseñado específicamente para no retener ninguna de las propiedades patógenas del VIH-1.

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El genoma del vector vírico INT2104 es intrínsecamente estable porque solo hay una única ronda de transcripción inversa para el vector no replicativo tras la entrada en la célula y ocurre en partículas víricas homocigóticas con dos copias de ARN idéntico. La estabilidad del genoma del vector se ha comprobado mediante la secuenciación del plásmido de producción utilizado para transfectar las células productoras, el genoma de ARN empaquetado en las partículas virales y el ADN transgénico integrado en las células transducidas.

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

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

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?	<input checked="" type="checkbox"/>
animales	<input type="checkbox"/>
plantas	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

El INT2104 es un vector lentiviral clínico diseñado para su infusión intravenosa en participantes del estudio con neoplasias malignas de células B en un primer ensayo en humanos. El INT2104 no resultó patógeno en un estudio toxicológico conforme a las BPL realizado en primates no humanos. La seguridad del INT2104 se determinará en el ensayo clínico de fase I.

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Las partículas del INT2014 pueden detectarse mediante ELISA y el ARN del vector puede detectarse mediante RT-PCR. Las células transducidas con INT2104 pueden detectarse con PCR convencional.
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: El genoma del INT2104 puede identificarse mediante secuenciación de ácidos nucleicos.

#### F. Información sobre la liberación

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

El INT2104 se administrará a los participantes del estudio con neoplasias malignas de células B en un entorno hospitalario con la finalidad expresa de inducir la remisión duradera del cáncer.
---

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <b>El INT2104 se administrará en hospitales.</b>	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): <ul style="list-style-type: none"><li>- Hospital MD Anderson C. de Arturo Soria, 270, Cdad. Lineal, 28033 Madrid</li><li>- Hospital Duran i Reynals (ICO Hospitalet) Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona</li></ul>
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): <ul style="list-style-type: none"><li>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</li><li>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</li></ul>
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <b>No procede</b>
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <b>No procede.</b>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <b>Se proponen tres niveles de dosis en el ensayo clínico de fase I: 2,0 x 10<sup>8</sup> TU, 6,3 x 10<sup>8</sup> TU and 2,0 x 10<sup>9</sup> TU por participante</b>
b. Duración de la operación: <b>La infusión de INT2104 se realiza el primer día del estudio. El INT2104 únicamente se administra una vez</b>
c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: <b>El INT2104 se envasa, envía y administra en condiciones cuidadosamente controladas.</b> <b>El INT2104 se introducirá utilizando un sistema de llenado aséptico que inyecta el producto en viales de plástico estériles cerrados mediante una aguja de jeringa. Después de llenar cada vial, el trazo de la aguja se sella con láser y el vial se tapa con un tapón a presión de plástico.</b>

Los viales llenos se inspeccionarán para detectar cualquier defecto, se etiquetarán y se congelarán antes de su almacenamiento a  $\leq -60$  °C. Los viales del medicamento se envasarán en un envase de cartón secundario que se colocará en una bolsa terciaria de contención y se sellará para su envío. El INT2104 se enviará congelado en hielo seco a los centros clínicos.

El INT2104 se preparará y administrará en un entorno hospitalario por personal con formación profesional.

El personal formado utilizará un equipo de protección individual (EPI) adecuado, que puede incluir guantes, gafas de seguridad y batas. La preparación del INT2104 se llevará a cabo en cabinas de bioseguridad.

El INT2104 se administrará en un entorno hospitalario y los pacientes permanecerán en el hospital. Se vigilará a los pacientes para detectar cualquier posible excreción de INT2104. Todos los residuos se manipularán con las precauciones habituales del hospital.

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

El INT2104 es un vector lentiviral con envoltura que será administrado a los pacientes en un hospital bajo unas condiciones cuidadosamente controladas, y tendrá una estabilidad limitada en el ambiente

**6. 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**

En los estudios con primates no humanos se detectó una excreción limitada de ARN del vector INT2104 en orina, heces e hisopos bucales durante los primeros días tras la administración. Los datos farmacocinéticos demuestran una rápida eliminación del ARN del vector de la sangre periférica con una evolución temporal coherente con la baja cantidad de ARN detectada en las muestras de excreción

**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):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <a href="#">Homo</a>
iv) Especie: <a href="#">H.Sapiens</a>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <a href="#">Humano</a>

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

<a href="#">En un entorno hospitalario cuidadosamente controlado, se espera que la infusión intravenosa del INT2104 dé lugar a la transducción de células T y NK, que expresarán la molécula CAR20, lo que les permitirá destruir las células B CD20 positivas, incluidas las células B malignas.</a>
---

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

No procede
------------

**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: No procede		

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

No procede
------------

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

No procede. El INT2104 se administrará en un entorno hospitalario por personal con formación profesional.

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: El genoma vectorial del INT2104 está diseñado para integrarse en los cromosomas de la célula huésped. Cualquier riesgo teórico de interacciones entre el INT2104 y los genomas del VIH-1 queda mitigado por la eliminación de la mayoría de las secuencias del VIH-1 del genoma del vector. Como medida de precaución, la infección por VIH-1 es un criterio de exclusión en el ensayo clínico de fase I.
b) De otros organismos al OMG: En teoría, el VIH-1 podría recombinarse con el INT2104 si ambos coexistieran en la misma célula; sin embargo, este riesgo se ve mitigado por la eliminación de la mayoría de las secuencias del VIH-1 del genoma del vector.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: En teoría, una recombinación entre el INT2104 y el VIH-1 podría dar lugar a que el VIH-1 tuviera la capacidad de liberar CAR20 o de que el INT2104 expresara alguna proteína del VIH-1. La primera podría dar lugar a la depleción de células B, que es el objetivo clínico de la administración de INT2104. Lo segundo probablemente quedaría muy lejos de la patogenicidad asociada al VIH-1, un requisito previo para que se produzca este escenario.

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.)

El INT2104 es un vector lentiviral con envoltura no replicante que se gestionará según los procedimientos hospitalarios para sustancias con un BSL-2.

Al igual que los productos de células CAR-T ex vivo aprobados, el INT2104 está diseñado para crear células CAR-T dentro del organismo. Actualmente hay seis terapias de células CAR-T aprobadas en Europa y ya se conoce bien el comportamiento de estos productos celulares en los pacientes.

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

No Procede (Sección G.8)

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

Se controlará la excreción de INT2104 en los participantes en el estudio tratados mediante RT-PCR.

### 2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No procede

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

La PCR puede detectar el INT2104 en las células transducidas.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede

### 5. Duración del seguimiento

El seguimiento a largo plazo de los participantes en el estudio continuará durante 15 años.

### 6. Frecuencia del seguimiento

La excreción de INT2104 se controlará en las visitas del estudio.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No procede

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No procede

### 3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Todo lo que entre en contacto directo con el INT2104, incluidos los viales, la jeringa de administración y los tubos, debe eliminarse siguiendo las medidas de bioseguridad de las normas de eliminación de residuos para organismos con riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos operativos habituales del centro clínico. Otros residuos, como el envase del INT2104 (por ejemplo, el envase de cartón secundario, las bolsas terciarias) deben eliminarse siguiendo las medidas de bioseguridad de las normas de eliminación de residuos con riesgo biológico.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Los centros del ensayo clínico contratarán directamente a las empresas de gestión de residuos. Los lugares de almacenamiento de los centros clínicos, la logística de los residuos y la frecuencia de su eliminación deben ser como si se tratase material biopeligroso y deben seguir los procedimientos operativos habituales de los centros clínicos.

## **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**

Para descontaminar y limpiar las superficies y materiales afectados o responder a un derrame, deben seguirse los protocolos habituales del centro para la descontaminación/la limpieza de organismos con riesgo biológico. En caso de derrame, contenga el derrame y descontamine la zona utilizando un desinfectante como lejía (hipoclorito sódico) recién preparada en una proporción de 1:10 con un tiempo de contacto de 15 minutos o un autoclave (121 °C durante al menos 30 min). Las medidas de descontaminación/limpieza se comunicarán a los centros en el Manual del Producto en Investigación (MPI).

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

(Véase el apartado J.1)

### **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**

(Véase el apartado J.1)

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

La liberación accidental de INT2104 a partir de un derrame deberá abordarse utilizando las medidas de bioseguridad para organismos con un riesgo de tipo 2 (BSL-2). Para descontaminar y limpiar las superficies y materiales afectados o responder a un derrame, deben seguirse los protocolos habituales del centro aplicados para organismos con riesgo tipo 2 (BSL-2). Las personas expuestas al INT2104 en un vertido accidental deberán seguir los procedimientos hospitalarios habituales con protocolos estándar con, entre otros aspectos, el lavado de las zonas afectadas y el enjuague de los ojos.