



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/29)

Título del ensayo

Administración intratumoral de DNX-2401 para el tratamiento de tumores cerebrales de alto grado, recidivados o refractarios, en pacientes pediátricos o adultos jóvenes, del promotor Clínica Universidad de Navarra.

Características del ensayo

DNX-2401, en una dosis de 5×10^{10} vp, se administrará mediante infusión intratumoral.

El ensayo se realizará en la Clínica Universidad de Navarra.

Organismo genéticamente modificado

El OMG, DNX-2401, es un adenovirus oncolítico derivado del HAd5, que ha sido diseñado para la administración intracerebral en tumores cerebrales. Las modificaciones introducidas son una delección de 24 pares de bases (pb) en la región constante 2 (CR2) del gen E1A, que permite que pueda replicarse de forma eficaz en las células cancerosas, pero se ven atenuados en las células normales que no se dividen y la inserción en el HI loop de la fibra del serotipo 5 de una secuencia de 27 pb que codifica el péptido RGD-4C, que afecta a la infectividad del virus y su afinidad por ciertos tipos de células como el glioblastoma.

Evaluación del riesgo

El OMG es el mismo que en los ensayos B/ES/13/18, B/ES/16/05 y B/ES/16/06, autorizados el 17/05/2013, 21/06/2016 y 21/06/2016, respectivamente.

La CNB solicitó al promotor que presentase la evaluación del riesgo utilizando el Formulario de solicitud para vectores virales contenidos en medicamentos de investigación de uso humano elaborado en el grupo de trabajo “interplay GMO/Pharma” en 2020.

-Virus contaminantes competentes en replicación VCR).

Para detectar los VCR se emplean ensayos de amplificación en líneas permisivas y un ensayo RT-qPCR específico diseñado para confirmar la presencia o ausencia de la delección de 24 bp en la región E1A característica del DNX-2401, estableciéndose el límite de detección y el criterio de aceptación para la liberación de los lotes.

-Biodistribución

En los ensayos realizados previamente con el mismo OMG en EEUU y Países Bajos en los que se estudió la diseminación del virus en fluidos corporales, no se detectó ADN viral o se detectaron cantidades insignificantes en algunos pacientes.

En los ensayos B/ES/13/18 y B/ES/16/06 no se realizaron estudios de diseminación del OMG. El ensayo B/ES/16/05 no se llegó a realizar.



Medidas de control

La dosis se cargará en una jeringa en condiciones asépticas, en una cabina de seguridad, (Clase II, tipo B) que se trasladará al lugar de administración, quirófano del centro, en un recipiente hermético cerrado y etiquetado con la información relevante, incluyendo código de producto y los textos, "contiene un organismo modificado genéticamente (OMG)" y "Producto Biopeligroso".

El personal en el lugar de administración utilizará bata desechable, guantes, gafas de seguridad y mascarilla protectora tipo FFP3.

Todos los materiales que hayan estado en contacto directo con el OMG (restos de viales, agujas, guantes, etc.) serán colocados dentro del contenedor para residuos sanitarios del grupo III (con riesgo biológico).

Tras la administración del OMG, todo el equipo y las superficies de trabajo que potencialmente pudieran entrar en contacto con el agente serán desinfectados con Limoseptic®, desinfectante que contiene glutaraldehído al 2,5%, al cual es muy sensible el adenovirus y Desinfect®, hipoclorito sodico 5%, al cual también es sensible. Para el resto del quirófano se seguirá el protocolo de "limpieza final" vigente en los quirófanos del centro, que incluye, Limoseptic® y Desinfect®.

Una vez se haya concluido con la administración de DNX-2401, el paciente permanecerá ingresado y monitorizado durante al menos 24 horas antes de darle el alta médica. La gestión de la habitación donde ingrese el paciente estará bajo la supervisión de personal de enfermería entrenado. Se mantendrá el letrero visible en la entrada advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y cuya puerta permanecerá siempre cerrada. Las visitas quedarán restringidas al acompañante del paciente que deberá llevar bata desechable, guantes y mascarilla.

Una vez el paciente es dado de alta después del tratamiento, se limpiará la habitación según el protocolo de limpieza del hospital, que incluye Limoseptic® con glutaraldehído al 2,5%.

En caso de que el OMG sea vertido de forma accidental será limpiado con pañuelos secos. Seguidamente la superficie se desinfectará con paños mojados en una solución de cloro activo (Desinfect®). Todo el material recogido y los guantes empleados durante este procedimiento de limpieza serán destruidos de acuerdo con los procedimientos para los OMG de los residuos biopeligrosos del hospital.

Dado que la inyección es intratumoral e intracerebral, no se prevé que exista presencia del OMG en otros tejidos fuera del área de inyección.

Está prevista la toma de líquido cefalorraquídeo, que potencialmente puede contener partículas virales del OMG. En este caso, el líquido se analizará en las instalaciones del laboratorio aplicando medidas de bioseguridad para riesgo tipo 2.

El promotor proporcionará a los pacientes y sus acompañantes información de las medidas higiénicas que deberán aplicar para evitar la diseminación del OMG.

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.

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 17 de noviembre de 2025