



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN ADENOVIRUS MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/34)

Título del ensayo

Estudio de fase 1 de evaluación de dosis para determinar la seguridad y la eficacia preliminar de linfocitos T alogénicos anti-CD19 genomanipulados mediante CRISPR-Cas9 (CTX112) en sujetos adultos con enfermedades autoinmunitarias resistentes al tratamiento, del promotor CRISPR Therapeuticas AG.

Características del ensayo

CTX112 es un medicamento de terapia avanzada en investigación. Se trata de un estudio de fase 1, multicéntrico, abierto y de un solo brazo con dosis ascendentes para determinar la seguridad y la eficacia preliminar del producto-en adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, esclerosis sistémica (ES) o miopatía inflamatoria idiopática (MII).

El OMG se administrará una vez por vía intravenosa a los sujetos seleccionados en una concentración de al menos 1×10^8 linfocitos CAR-T+.

El ensayo se realizará en tres hospitales: la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Universitario Virgen del Rocío y el Hospital Universitario Reina Sofía.

Organismo modificado genéticamente

CTX112, consiste en linfocitos T alogénicos humanos derivados de donantes sanos, modificados genéticamente *ex vivo* utilizando los componentes de edición genómica de CRISPR/Cas9 y un vector vírico adenoasociado recombinante (AAVr). Las modificaciones genéticas inactivando los genes B2M, TGFBR2 y Regnase-1 y añadiendo el casete CAR anti CD-19, tienen por objeto reducir la probabilidad de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), mejorar la persistencia reduciendo la probabilidad de rechazo por parte del huésped y dirigir los linfocitos T modificados hacia las células que expresan CD19.

Identificación y evaluación de riesgos potenciales

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado

La ausencia de AAV con capacidad de replicación (AAVcr) se confirma mediante un método que consiste en la amplificación del cultivo celular y la lectura de los resultados de PCR cuantitativa (qPCR). Durante el transcurso del desarrollo, se han desarrollado y optimizado pruebas de detección de AAVcr y, a continuación, se describe el estado actual del método. El método se validó y se estableció el límite de detección y el criterio de aceptación. El análisis de distintos lotes demostró la ausencia de partículas de virus competentes en replicación.



Manipulación, control y tratamiento de residuos

El producto se manipulará conforme a los requisitos del nivel 2 de bioseguridad. Se administrará por vía intravenosa al paciente y el personal seguirá procedimientos similares a los de la administración habitual de linfocitos T-CAR autólogos. El personal del centro responsable de la infusión del fármaco deberá tener experiencia en las mejores prácticas de administración de terapias celulares. Durante la manipulación de los productos se utilizarán guantes de nitrilo desechables de calidad médica. Para proteger los ojos, se deben utilizar gafas de seguridad con protectores laterales, gafas de laboratorio químico o protector facial durante la manipulación del producto. Se debe usar una bata durante la manipulación del producto. Se utilizarán equipos de protección personal durante la eliminación de los residuos que puedan entrar en contacto con el producto en investigación, así como durante la obtención de muestras de materiales del paciente.

En caso de derrame accidental se limpiará con un material absorbente (p. ej., un paño). Limpiar bien la zona circundante. Descontaminar la zona con un desinfectante, como una solución de cloro al 10 % o equivalente. Todo el material en contacto con el producto, incluido el producto en investigación (PEI) no utilizado, se eliminará como residuo biopeligroso.

Es casi imposible que CTX112 se propague al medioambiente, ya que las condiciones ambientales fuera del huésped (cuerpo) son sustancialmente diferentes y no serán adecuadas para la supervivencia de las células (temperatura, pH, radiación UV y cambio en las condiciones biofísicas y bioquímicas). No es posible la diseminación en el medioambiente debido a su inactivación rápida y a la falta de una vía de entrada natural en el organismo. Los residuos se eliminarán de forma segura de conformidad con la normativa local/nacional.

Las muestras de los pacientes se enviarán a un laboratorio central el mismo día o el día posterior a la recogida si se conservan a -20 °C.

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 diciembre de 2025