



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS DEL HERPES SIMPLE 1 MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/07)

Título del ensayo

Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase 3 que compara vusolimogén oderparepvec en combinación con nivolumab frente a un tratamiento a elección del médico en pacientes con melanoma avanzado que ha progresado con un régimen de tratamiento que contiene antiPD-1 y anti-CTLA-4 [IGNYTE-3], del promotor Replimune Inc.

Características del ensayo

RP1 se administrará intraumoralmente 1×10^6 PFU/mL administrada IT (hasta 10 mL), seguida 2 semanas más tarde de inyecciones de RP1 en una dosis de 1×10^7 PFU/mL (hasta 10 mL por dosis) administrada mediante inyección IT cada 2 semanas (hasta ocho dosis).

El ensayo clínico se realizará en el Hospital Clínic i Provincial, el Hospital Universitario Vall d'Hebron, el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, la Clínica Universitaria de Navarra y el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Organismo modificado genéticamente

El OMG se ha utilizado en el ensayo clínico B/ES/20/25 con resolución de autorización del 2 de febrero de 2020, y B/ES/21/15, con resolución de autorización del 4 de junio de 2021.

El OMG, RP1, se generó modificando el genoma de VHS-1, cepa RH018A, para suprimir funcionalmente los genes ICP34.5 y ICP47 del esqueleto vírico y para insertar un casete de expresión que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF) y una casete de expresión que codifica GALV-GP-R- (proteína superficial del virus de la leucemia de gibones (GALV-GP) con delección de la secuencia R-), en el gen ICP34.5.

- La proteína ICP34.5 del VHS-1 fomenta la neurovirulencia, ya que permite que el virus se replique en células no divisibles como las neuronas. La delección de ICP34.5 permite que el virus se replique selectivamente en tumores.
- La función de ICP47 es bloquear la presentación de antígenos a las moléculas de clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad mediante el bloqueo del transportador asociado con el procesamiento I y II de los antígenos. Esta supresión permite también el aumento de la expresión del gen US11. Esto promueve el crecimiento del virus en las células cancerígenas sin disminuir la selectividad del tumor.

Se pretende que la activación de GM-CSF durante la respuesta inmune que sigue a la inyección intratumoral de RP1 provoque una respuesta inmune al entrar y activar las células dendríticas. El aumento de células dendríticas también puede contribuir a la presentación de antígenos asociados al tumor por parte de las células tumorales, y los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos del tumor, para estimular así una respuesta antitumoral sistémica y específica.

La expresión de GALV-GP-R- provoca la formación de fusiones celulares (sincitio) en las células tumorales infectadas. Esto provoca la muerte de las células por fusión de sus membranas. Como RP1 se replica selectivamente en las células tumorales, se minimiza la expresión de GALV-GP-R- en los tejidos normales. La destrucción oncolítica de las células tumorales provoca la liberación de antígenos



asociados al tumor que se prevé activen una respuesta inmune antitumoral, aumentada por la expresión local de GM-CSF. Se prevé que este efecto se vea aún más aumentado gracias a la muerte celular asociada a la fusión mediada por GALV-GP R-, que también se espera que contribuya a este efecto inmunitario. La respuesta inmune generada podría entonces llevar a la destrucción inmune de tumores distantes que no han recibido inyección, y/o retraso en la progresión de tumores distantes, y/o como vacuna contra la recidiva. RP1 está previsto para su inyección directa en tumores sólidos.

Evaluación del riesgo para el medio ambiente

En la página web se puede consultar el informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico [B/ES/20/25](#) y [B/ES/21/15](#).

-Biodistribución/Sheding

La biodistribución y la eliminación de RP1 se monitorearon en tres estudios clínicos con pacientes de cáncer:

- RPL-001-16 (IGNYTE): Estudio multicéntrico, abierto, de fase 1/2 de RP1 como agente único y en combinación con bloqueo de PD1 en pacientes con tumores sólidos
- RPL-002-18 (CERPASS): Estudio de fase 2, aleatorizado, controlado y abierto, de cemiplimab como agente único y en combinación con RP1 en pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo avanzado.
- RPL-003-19 (ARTACUS): Estudio multicéntrico, abierto, de fase 1B/2 sobre RP1 en receptores de trasplantes de órganos sólidos y células hematopoyéticas con neoplasias cutáneas avanzadas

Para evaluar la biodistribución y la eliminación de RP1, se recolectaron muestras de sangre, orina e hisopos del lugar de la inyección, del apósito del lugar de la inyección y de la mucosa oral/saliva antes de la dosificación, durante el tratamiento y a los 30 y 60 días después de la inyección final de RP1. El número de copias del genoma RP1 presente en muestras de pacientes tratados con RP1 se evaluó mediante un ensayo qPCR que es específico para el ADN de RP1. Todas las muestras de hisopos que dieron positivo para ADN RP1 se analizaron adicionalmente para detectar la presencia de virus vivo mediante un ensayo de dosis infecciosa de cultivo de tejido (DICT50).

En todos los estudios de RP1, se detectó ADN de RP1 en la sangre principalmente durante el tratamiento, con niveles más altos observados poco después de la inyección y niveles en descenso a partir de entonces.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El transporte interno de RP1 desde el lugar de preparación al lugar de administración debe realizarse en un recipiente sellado, desinfectable, hermético e irrompible con el contenido debidamente etiquetado.

Para la preparación de los viales (solo descongelación) se ha de llevar guantes, protección ocular y bata. Una vez descongelado se debe limpiar la parte superior del vial con alcohol.

Cada dosis de RP1 se administrará por vía intramuscular utilizando una o más jeringas adecuadas. La administración de RP1 en los centros hospitalarios será realizada por profesionales sanitarios experimentados y familiarizados con los productos de terapia genética, debidamente capacitados en los procedimientos y normas de higiene en materia de seguridad y manipulación de materiales infecciosos. El equipo de protección individual incluirá una bata de laboratorio y guantes, que se usarán cuando exista la posibilidad de contacto directo de la piel con el virus. Se recomienda utilizar



protectores oculares o máscaras en caso de salpicaduras. Todo el personal que manipule OMG con instrumentos punzantes deberá estar capacitado médica y tener experiencia en las técnicas apropiadas. Dado que los ensayos se realizarán en hospitales, el personal médico y farmacéutico tiene experiencia en técnicas seguras de manipulación de agujas para preparar, administrar y desechar medicamentos y tomar muestras utilizando objetos punzocortantes.

Las superficies de trabajo y los materiales que potencialmente estén en contacto con RP1 se descontaminarán con desinfectantes adecuados (por ejemplo, hipoclorito de sodio), de acuerdo con los procedimientos de higiene del hospital/instalación. En caso de derrame, la institución seguirá los procedimientos de limpieza institucional.

La infectividad del VHS-1 de tipo silvestre depende en parte de tener la envoltura intacta. Por lo tanto, cualquier agente químico (solventes lipídicos y detergentes suaves) o inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) que afecte a la envoltura reduce la infectividad. Al igual que el VHS-1 de tipo silvestre, el VHS-1 recombinante es extremadamente susceptible a la deshidratación, y se inactiva rápidamente fuera de su huésped. RP1 se inactiva de la misma forma que el VHS-1 de tipo silvestre, ya que las modificaciones no influyen en la viabilidad del virus.

El producto que no se haya utilizado y los residuos se deben desechar en recipientes para residuos biológicos que se pueden inactivar mediante esterilización por vapor, desinfección química o incineración.

Durante el ensayo se analizarán muestras de sangre, orina, frotis bucal, frotis del lugar de inyección, frotis del exterior del apósoito y biopsia tumoral. Todas las muestras de los pacientes se obtienen en el centro médico y se envían directamente al laboratorio central para su procesamiento. El Laboratorio proporcionará al centro todos los suministros del ensayo clínico, incluidos los kits para la obtención de muestras.

Se informará a los pacientes de las medidas que deben adoptar 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 30 de junio de 2025