



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE DOS VIRUS HERPES SIMPLEX MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/11)

Título del ensayo

Ensayo clínico en fase II que investiga la inmunoterapia oncolítica en combinación con atezolizumab y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal avanzado sin alteración de la vía reparadora y con estabilidad de microsatélites, del promotor Replimune Inc.

Características del ensayo

Se administrará RP2 o RP3 mediante inyección directa (también mediante colonoscopia) o guiada por imagen en tumores inyectables (incluidos tumores subcutáneos [SC], viscerales o ganglionares).

Se trata de un estudio clínico de fase II que evalúa una inmunoterapia oncolítica (RP2 o RP3) en combinación con atezolizumab y bevacizumab.

El estudio constará de 3 periodos: selección, tratamiento y seguimiento, y tendrá los 2 grupos de tratamiento siguientes:

- RP2 en combinación con atezolizumab y bevacizumab
- RP3 en combinación con atezolizumab y bevacizumab.

Los pacientes recibirán 4 dosis de RP2 o RP3 cada dos semanas con una primera dosis con una concentración de 1×10^6 UFP/ml, seguida de 3 dosis con una concentración de 1×10^7 UFP/ml y, a continuación, 4 dosis con una concentración de 1×10^7 UFP/ml cada 3 semanas, hasta un total de 8 dosis. El volumen total de RP2/RP3 que se inyectará en todas las lesiones durante toda visita de tratamiento no superará los 10 ml.

Si cumplen los criterios del protocolo, los pacientes pueden ser idóneos para recibir ciclos adicionales de RP2/RP3.

En el ensayo participarán el Hospital Universitario Vall d'Hebron, el Hospital Clínico Universitario de Valencia, el Hospital Clinic de Barcelona y la Clínica Universidad de Navarra.

Características del organismo modificado genéticamente

RP2 y RP3 son virus recombinantes de la cepa RH018 del virus del herpes simplex de tipo silvestre (VHS-1) con delección de los genes ICP34.5 (ambas copias) e ICP47.

RP2 se generó modificando el genoma del virus del herpes simplex (VHS-1) mediante delección de ambas copias de los genes ICP34.5 e ICP47 asociados con la neurovirulencia y el bloqueo de la presentación de antígenos, respectivamente, del genoma viral. En lugar de las copias eliminadas de la secuencia ICP34.5, se insertó un casete de expresión que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (hGM-CSF) y una versión truncada (R-) de la proteína superficial del virus de la leucemia de gibones (GALV-GP-R). Además, RP2 contiene la secuencia correspondiente a un anticuerpo de cadena sencilla frente a la proteína 4 humana asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4).



RP3 se generó modificando el genoma del VHS-1 mediante la delección de la secuencia codificadora ICP34.5 (ambas copias), delección de la secuencia codificadora ICP47, inserción de una secuencia con codones optimizados para proteína 4 humana asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y una versión truncada (R-) de GALV-GP-R en lugar de la secuencia ICP34.5 eliminada e inserción de la secuencia para hCD40L y h4-1BBL en la región UL50/51.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

En este ensayo se van a utilizar los mismos OMG que en los ensayos B/ES/21/29 (RP2) y B/ES/22/07 (RP3).

Los informes de evaluación de riesgo ([ERMA RP2](#) y [ERMA RP3](#)) está disponible en la web.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan estar en contacto con RP3 se descontaminarán con desinfectantes adecuados (como hipoclorito sódico), de acuerdo con los procedimientos de higiene del hospital/centro. En caso de vertido accidental, el centro seguirá sus propios procedimientos de limpieza.

RP3 es sensible a los métodos comunes de inactivación, tal como cualquier agente químico (solventes lipídicos y detergentes suaves) o inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) que afecte a la envoltura, lo que reduce su infectividad. RP3 es muy susceptible a la deshidratación y se inactiva rápidamente fuera de su huésped, y es susceptible a medicamentos antivíricos, tal como aciclovir.

Después de la administración, el producto que no se haya utilizado, los materiales de contacto, tal como agujas, jeringas y equipo de protección individual (EPI) se desechan en recipientes para residuos biológicos, que se pueden inactivar mediante esterilización por vapor, desinfección química o incineración.

Se informará a los pacientes y familiares o acompañantes 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 26 de junio de 2023