

**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/25/30
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	27/08/2025
d) Título del proyecto:	Estudio abierto aleatorizado de fase II/III para investigar la eficacia y la seguridad de RP2 en combinación con nivolumab frente a ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes adultos con melanoma uveal metastásico sin tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunitario
e) Período propuesto para la liberación:	Desde el 1 de octubre de 2025 hasta el 6 de marzo de 2032.

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	<u>Promotor</u> Replimune Inc. 500 Unicorn Park, 3 <sup>rd</sup> Floor Woburn, MA, EE. UU. 01801
-------------------------------------	---

**3. Definición del OMG**

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

- Animal
- mamíferos
- insectos
- peces
- otro animal  especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

**Grupo:** ADN bicatenario; Género: Virus simple

**Especies:** RP2 es un virus del herpes simple 1 (HSV-1) oncolítico, sensible a aciclovir y con capacidad de replicación selectiva. El virus contiene las secuencias optimizadas de codones para el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humanos (hGM-CSF) y para la glicoproteína de superficie del virus de la leucemia del mono gibón con la secuencia R eliminada (GALV-GP-R-), además de una molécula similar a un anticuerpo contra el antígeno 4 de linfocito T citotóxico humano (CTLA-4).

RP2 utiliza el vector viral HSV-1 con modificaciones de transgenes que le permiten replicarse selectivamente en tejido tumoral humano con deleciones bien caracterizadas (es decir, de ICP34.5) que hacen que el virus sea no patógeno. La evaluación de las características de RP2 y su potencial para causar acontecimientos adversos en las personas o el medio ambiente, así como las medidas de gestión del riesgo biológico aplicadas para reducir aún más cualquier posible exposición, el riesgo general de RP2 para las personas y el medio ambiente puede concluirse como de bajo a insignificante.

Teniendo en cuenta la enorme mejora del perfil de seguridad de RP2 en comparación con el HSV-1 de tipo salvaje, la evaluación de Replimune de RP2 clasifica el OMG en el grupo de riesgo 1 debido a la deleción de ICP34.5, lo que significa que RP2 es no patógeno y la replicación es selectiva del tumor. En virtud de la Directiva 2000/54/CE de la UE, un agente biológico del Grupo de riesgo 1 se define como “agente biológico del grupo 1 significa aquél que es poco probable que cause una enfermedad en el hombre”. Replimune cree que la clasificación en el grupo de riesgo 1 es adecuada para RP2, ya que es poco probable que este cause enfermedad en humanos.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

No se prevé que las modificaciones del genoma del HSV-1 en RP2 causen un genotipo inestable. Todo el genoma del stock de semillas del virus maestros (MVSS) de RP2 se ha secuenciado a través de la secuenciación del genoma completo y las regiones modificadas o insertadas también se han secuenciado según los estándares de BPF utilizando un enfoque basado en el RCP y secuenciación de Sanger. Esto confirmó la delección de los genes ICP47 e ICP34.5 y la presencia de los genes GALV-GP-R-, hGM-CSF y ahCTLA-4 de la secuencia esperada dentro del genoma RP2, lo que demostró que se habían insertado las secuencias correctas y que el genotipo era estable.

En una de las regiones que flanquean inmediatamente el inserto hGM-CSF/ahCTLA-4/GALV-GP-R- en la región ICP34.5, se habían eliminado 255 nucleótidos de secuencia de virus flanqueante. Además, se insertaron 459 nucleótidos de una secuencia de vectores plasmídicos entre el extremo de la secuencia SV40pA y el inicio de la secuencia vírica flanqueante. No hubo ningún cambio en la secuencia codificante del inserto o los elementos reguladores asociados y la secuencia del vector plasmídico insertado es no codificante. La secuencia adicional derivada del vector plasmídico de 459 nucleótidos se acompaña de una delección de 255 nucleótidos en la secuencia ICP34.5 FR2, en comparación con la secuencia esperada.

Basándonos en el análisis de Replimmune de la secuencia plasmídica de 459 pb presente en RP2, concluimos que es muy improbable que se produzca cualquier ARNm o proteína a partir de esta secuencia. Por lo tanto, cualquier consecuencia de la presencia de la secuencia de 459 pb en RP2 se relacionaría con la presencia del propio ADN. Además, un estudio de eficacia murino en ratones *knock-in* de hCTLA-4 en ratones mediante el uso RP2 humano, es decir incluyendo la secuencia de 459 pb, no mostró evidencia de toxicidad y mejoró claramente la eficacia en comparación con un virus equivalente que no expresaba ah-CTLA-4 (y que no contenía la secuencia de 459 pb). Nuestra búsqueda bibliográfica indica que el ADN plasmídico, que generalmente se esperaría que contuviera la misma secuencia de 459 pb, ha sido bien tolerado en humanos sin que se hayan identificado problemas de seguridad. Esto incluye dosis mucho más altas (al menos 10 000 veces más altas) que las que estarían presentes en la dosis máxima prevista de RP2 y proporciona una cobertura de seguridad lo suficientemente alta como para tener en cuenta también la replicación de RP2 en los tumores previstos después de la administración intratumoral.

Como la RCP es el método más sensible y específico en el diagnóstico de laboratorio de la infección por HSV (un 96 % sensible y 99 % específico para HSV-1 [Whitley 1998, doi.org/10.1086/514600]; cada lote clínico se prueba para determinar su identidad mediante qPCR para confirmar la presencia del inserto GALV-GP-R-/hGM-CSF/ahCTLA-4.

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: DE, FR, PL, IT.	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: ES - Número de la notificación: EU CT: 2024-512866-32-00; B/ES/21/29 y B/ES/23/11	

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: GB, US - Número de la notificación: EudraCT no. 2018-003765-33, US IND 028915	

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

El impacto ambiental potencial del OMG es inferior al del organismo parental, HSV-1. El RP2 similar al HSV-1 de tipo salvaje no sobrevive durante mucho tiempo fuera del huésped. RP2 y HSV-1 son virus encapsulados sensibles tanto a la inactivación física como a los desinfectantes. La reversión del RP2 al tipo salvaje en el ambiente no es posible, ya que el virus necesita estar dentro de las células humanas. La competencia con el virus HSV-1 de tipo salvaje u otras especies en el ambiente no es posible, ya que el virus necesita estar dentro de las células humanas para replicarse. RP2 se utilizará en centros médicos controlados estrechamente. El lugar de la inyección se deberá tapar con un apósito. Existen procedimientos para la gestión y eliminación de los residuos con el fin de evitar su difusión.

## 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 type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" 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): Herpesvirales
ii) Género: Virus simple
iii) Especie: Virus del herpes simple tipo 1
iv) Subespecie:
v) Cepa: RH018
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: HSV-1

## 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	<input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>

Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radicales de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input checked="" type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense):	
<p>El único hábitat natural conocido del HSV-1 de tipo salvaje son los humanos, pero los primates no humanos en cautiverio pueden infectarse accidentalmente. Los conejos y los roedores pueden infectarse experimentalmente. No se tiene constancia de que el HSV-1 tenga capacidades zoonóticas y las infecciones entre especies causadas por los herpesvirus son raras. Las zoonosis ocurren naturalmente con mayor frecuencia entre especies hospedadoras estrechamente relacionadas, pero también pueden encontrarse transmisiones de agentes patógenos donde las barreras de transmisión son inherentemente bajas o artificialmente reducidas (Tischer, 2010, doi: 10.1016/j.vetmic.2009.06.020).</p> <p>El HSV-1 no infecta especies acuáticas (plantas, invertebrados y vertebrados) ni terrestres (plantas e invertebrados).</p>	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
No procede.	

#### 5. a) Técnicas de detección

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) es el método más sensible y específico en el diagnóstico de laboratorio de la infección por HSV (un 96 % sensible y 99 % específico para HSV-1; Whitley, et al, 1998, [doi.org/10.1086/514600](https://doi.org/10.1086/514600)).

5. b) Técnicas de identificación

Consulte la sección B.5(a). La RCP es el método más sensible para identificar el HSV-1.

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:  De acuerdo con la Directiva 2000/54/CE de la Unión Europea (UE), el HSV-1 de tipo salvaje se clasifica en el Grupo de riesgo 2. La directiva establece que un agente biológico del Grupo de riesgo 2 se define como “aquél que puede causar una enfermedad en el hombre y puede suponer un peligro para los trabajadores, siendo poco probable que se propague a la colectividad y existiendo generalmente profilaxis o tratamiento eficaz”.  Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas, se podría reclasificar el OMG en el grupo de riesgo 1.	

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.

A continuación se describe la patogenicidad del HSV-1 de tipo salvaje:

**Herpes labial/úlceras bucales:**

Las infecciones primarias por HSV-1 se adquieren normalmente en la infancia y pueden ser asintomáticas o subclínicas (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98; Kimberlin, 2005, doi: 10.1053/j.spid.2005.06.007). Las infecciones primarias sintomáticas se presentan principalmente como gingivoestomatitis, con fiebre, dolor de garganta, halitosis, anorexia, adenopatía cervical y edema de la mucosa y lesiones dolorosas vesiculares y ulcerativas que afectan la mucosa bucal, la lengua, las encías y la faringe (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98; Kimberlin, 2005, doi: 10.1053/j.spid.2005.06.007; Miller, 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01718.x). Las úlceras se curan sin dejar cicatrices en un plazo de 2-3 semanas (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98). Las infecciones recurrentes generalmente tienen síntomas y un curso clínico más leves (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98). Las lesiones recurrentes debidas al HSV-1 se producen principalmente en una zona específica del labio (borde bermellón del labio) y se llaman “boqueras” o “ampollas febriles” (Kimberlin, 2005, doi: 10.1053/j.spid.2005.06.007). Las lesiones se curan en aproximadamente 8-10 días (Kimberlin, 2005, doi: 10.1053/j.spid.2005.06.007).

**Panadizo herpético:**

Se caracteriza por la formación de lesiones vesiculares dolorosas en la zona de la uña o el dedo.

**Infecciones oculares:**

Se produce una úlcera dendrítica característica en la conjuntiva y en la córnea. La infección por VHS puede causar otras enfermedades oculares, como blefaritis/dermatitis, conjuntivitis, queratitis epitelial dendrítica y úlcera corneal (Green, 2006, doi: 10.1097/00004397-200604620-00005).

**Encefalitis:**

Infecciones graves del SNC que afectan tanto a niños como a adolescentes (Whitley, 2006, doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.002). Puede ocurrir debido a una infección primaria o latente por el virus HSV-1 (Whitley, 2006, doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.002). La encefalitis por VHS afecta a un lóbulo temporal, lo que provoca signos neurológicos focales y edema. La enfermedad puede ser mortal (tasa de mortalidad del 70 %) si no se trata (Whitley, 2006, doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.002).

**Herpes genital:**

Es una enfermedad de transmisión sexual. El herpes genital está causado principalmente por el HSV-2, aunque HSV-1 se ha vuelto igual de frecuente que el HSV-2 en las infecciones genitales primarias en países desarrollados. El herpes genital primario se caracteriza por la formación de múltiples úlceras genitales bilaterales, dolorosas y extensas que se curan sin dejar cicatrices en un plazo de 12 días. Los pacientes también presentan ganglios linfáticos agrandados sensibles, fiebre, malestar general y mialgia. En raras ocasiones, la enfermedad también puede causar meningitis aséptica con rigidez de cuello y dolor de cabeza intenso. La enfermedad del herpes genital recurrente es de menor duración, es más leve y no presenta síntomas sistémicos.

La principal manifestación de la enfermedad es la parestesia prodrómica en el perineo, los genitales o los glúteos, seguida de la formación de lesiones agrupadas en la zona genital externa. Las lesiones se curan sin dejar cicatrices en 2-5 días.

**Herpes neonatal:**

El herpes neonatal es una enfermedad extremadamente grave con una tasa de mortalidad muy alta. Pueden producirse complicaciones neurológicas en los lactantes que sobreviven a la infección. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables y pueden clasificarse en tres grupos: enfermedad diseminada, que afecta múltiples órganos viscerales, como pulmón, hígado, glándulas suprarrenales, piel, ojos y cerebro (25 %); enfermedad del SNC con apatía y convulsiones (~30 % del total de casos; incluyendo entre el 60 y el 75 % de los casos que presentan enfermedad diseminada); y enfermedad limitada a la piel, ojos y/o boca (45 %) (Kimberlin, 2005, doi: 10.1053/j.spid.2005.06.007).

**8. Información sobre reproducción**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El HSV-1 no persiste en los ecosistemas naturales y depende de su organismo huésped para la replicación asexual con un ciclo reproductivo corto de aproximadamente 18 a 20 horas (Kukhanova, 2014, doi: 10.1134/S0006297914130124). El único reservorio natural es el ser humano (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98) y la infección no humana es rara. Además, no se tiene constancia de que el HSV-1 de tipo salvaje sea zoonótico.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

El HSV-1 de tipo salvaje se conoce como un patógeno humano que se basa en su organismo huésped para la replicación asexual con un ciclo reproductivo corto de ~18 a 20 horas (Kukhanova, 2014, doi: 10.1134/S0006297914130124), y no se tiene constancia de que infecte a las especies acuáticas (plantas, invertebrados y vertebrados) y terrestres (plantas e invertebrados); esto sirve para hacer hincapié en que el único reservorio natural del HSV-1 es el ser humano (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98) y la infección no humana es rara. Las zoonosis ocurren naturalmente con mayor frecuencia entre especies hospedadoras estrechamente relacionadas, pero también pueden encontrarse transmisiones de agentes patógenos donde las barreras de transmisión son inherentemente bajas o artificialmente reducidas (Tischer, 2010, doi: 10.1016/j.vetmic.2009.06.020). No se tiene constancia de que el HSV-1 tenga capacidades zoonóticas, y es raro que los herpesvirus causen infecciones entre especies.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

El HSV-1 recombinante, al igual que HSV-1 de tipo salvaje, es muy susceptible a la deshidratación y se inactiva rápidamente fuera del huésped (Baldo, 2013, doi: 10.2174/15665232113136660005).

El HSV-1 es un virus envuelto que es sensible y se inactiva rápidamente tanto mediante inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) como con desinfectantes (solventes lipídicos y detergentes suaves). El HSV de tipo salvaje se inactiva fácilmente fuera del

huésped mediante exposición a un pH de <4, temperaturas de >56 °C durante 30 minutos, pasteurización (60 °C durante 10 horas) y calentamiento en microondas durante 4 minutos (Croughan 1988, doi: 10.1128/jcm.26.2.213-215.1988). En cuanto a los desinfectantes, el virus HSV puede inactivarse con Lysol al 0,5 % en 5 minutos; con Listerine (mezclas 1:1) en 5 minutos; con 2000 ppm (2000 µl/litro) de lejía en 10 minutos; con alcohol isopropílico (mezclas 1:1) (Croughan, 1988, doi: 10.1128/jcm.26.2.213-215.1988). El VHS también es susceptible al compuesto de amonio cuaternario (Wood, 1998, doi: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9). La mayoría de los virus del herpes también son susceptibles a etanol e isopropanol al 30 %, a ortofenilfenol al 0,12 % y a glutaraldehído al 0,04 % (Prince, 2001, ISBN-10:0812108639).

Los fármacos antivirales como aciclovir, foscarnet, valaciclovir, famciclovir y penciclovir pueden inhibir la replicación viral. Foscarnet se utiliza para casos de HSV resistente a aciclovir (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98).

## 9. Capacidad de supervivencia

### a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales (hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especificuense)

Esta sección no es aplicable.

**b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia**

El HSV-1 es un virus envuelto que es sensible y se inactiva rápidamente tanto mediante inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) como con desinfectantes (solventes lipídicos y detergentes suaves). El HSV de tipo salvaje se inactiva fácilmente fuera del huésped mediante exposición a un pH de <4, temperaturas de >56 °C durante 30 minutos, pasteurización (60 °C durante 10 horas) y calentamiento en microondas durante 4 minutos (Croughan 1988, doi: 10.1128/jcm.26.2.213-215.1988). En cuanto a los desinfectantes, el virus HSV puede inactivarse con Lysol al 0,5 % en 5 minutos; con Listerine (mezclas 1:1) en 5 minutos; con 2000 ppm (2000 µl/litro) de lejía en 10 minutos; con alcohol isopropílico (mezclas 1:1) (Croughan, 1988, doi: 10.1128/jcm.26.2.213-215.1988). El VHS también es susceptible al compuesto de amonio cuaternario (Wood, 1998, doi: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9). La mayoría de los virus del herpes también son susceptibles a etanol e isopropanol al 30 %, a ortofenilfenol al 0,12 % y a glutaraldehído al 0,04 % (Prince, 2001, ISBN-10:0812108639).

Los fármacos antivirales como aciclovir, foscarnet, valaciclovir, famciclovir y penciclovir pueden inhibir la replicación viral. Foscarnet se utiliza para casos de HSV resistente a aciclovir (Jerome, 2007, doi.org/10.1128/9781555817381.ch98).

El virus HSV sobrevive durante breves periodos de tiempo fuera del huésped (Chayavichitsilp, 2009, doi: 10.1542/pir.30-4-119). Puede sobrevivir en superficies secas inanimadas (la supervivencia oscila entre las pocas horas y las 8 semanas). Sobreviven más tiempo con una humedad más baja (Kramer, 2006, doi.org/10.1186/1471-2334-6-130).

Investigaciones adicionales han demostrado que el HSV-1 sobrevive hasta 4 horas en agua corriente y 4,5 horas en superficies de plástico con alta humedad (Nerurkar, 1983, doi:10.1001/jama.1983.03340220049032). La observación del HSV-1 en fómites, como superficies de plástico y superficies cromadas, también muestra que el virus infeccioso aún se puede recuperar después de 2 horas, aunque se observa una reducción de 2-3 logaritmos en el título viral del HSV-1 al cabo de 1 hora en perillas de puertas y manijas de grifos. El virus infeccioso también podía recuperarse de la piel humana al menos dos horas después de la introducción (Bardell, 1989 PMID: 2554099, 1990 PMID: 2172749, 1993 PMID: 8395643, 1994 PMID: 8170405).

**10. a) Vías de diseminación**

El modo de transmisión del VHS-1 de tipo salvaje es por contacto directo con secreciones infectadas de mucosas/piel con lesiones de un paciente asintomático o sintomático que esté propagando el virus. El VHS-1 también se puede transmitir a través de gotículas respiratorias.

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

Los seres humanos son el único huésped natural del HSV-1 de tipo salvaje. La infectividad del HSV-1 de tipo salvaje depende en parte de su envoltura intacta; por lo tanto, cualquier agente químico (disolventes lipídicos y detergentes suaves) o inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) que altere la envoltura reduce la infectividad.

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)

No se conocen modificaciones genéticas previas de esta cepa del HSV-1.

### 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

RP2 se creó utilizando una nueva cepa del HSV-1 (cepa RH018). El factor de neurovirulencia codificado por los genes que codifican HSV-1 (ICP34.5) y el inhibidor del procesamiento de antígenos codificado por el gen que codifica HSV-1 (ICP47) fueron eliminados del virus. La eliminación de ICP34.5 disminuye la susceptibilidad del tejido normal a la infección lítica debido a la incapacidad del virus de superar las vías de los interferones tipo 1 (IFN- $\alpha/\beta$ ) y de la proteína quinasa R (PKR), ambas desreguladas en los tumores. La eliminación de ICP47 de RP2 tiene como objetivo mejorar la presentación de antígenos virales y tumorales en las células infectadas, convirtiendo a estas células en mejores dianas para la respuesta inmunitaria del huésped. La eliminación de ICP47 de RP2 también da como resultado una mayor expresión de la proteína viral HSV-1 US11 (Mohr, 1996, doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00853.x). US11 tiene cierta redundancia funcional con ICP34.5, y una mayor expresión de US11 mejora la replicación de HSV-1 con ICP34.5 eliminado en tumores, sin pérdida de selectividad tumoral (Mohr, 2001, doi: 10.1128/JVI.75.11.5189-5196.2001). Debido a que se ha eliminado ICP34.5, el virus se replica selectivamente en tumores, lo que limita la expresión de GALV-GP-R- en tejido no tumoral. La secuencia optimizada en codones para la glicoproteína de superficie del virus de la leucemia del mono gibón (GALV-GP) con la secuencia R eliminada (R-) provoca la fusión de célula a célula, lo que resulta en la muerte celular. El virus también contiene una secuencia optimizada por codón para el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos humanos (hGM-CSF). La activación de la respuesta inmunitaria por GM-CSF después de la inyección intratumoral del virus genéticamente modificado (GM) tiene como objetivo provocar una respuesta inmunitaria provocando la afluencia y activación de células dendríticas. El aumento de células dendríticas también puede ayudar en la presentación de antígenos asociados a tumores desde las células tumorales y preparar a los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos del tumor para estimular una respuesta antitumoral sistémica y específica (Dranoff, 1993, doi: 10.1073/pnas.90.8.3539; Huang 1994, doi: 10.1126/science.7513904).

Por último, RP2 expresa una secuencia optimizada por codones para una molécula similar al anticuerpo anti-antígeno 4 de linfocito T citotóxico humano (anti-CTLA-4)

que interfiere con la interacción de CTLA-4 (expresado en un subconjunto de linfocitos T activadas) con moléculas B7 (CD80/CD86) en células que presentan antígenos profesionales. Esto pretende dar lugar a una mayor activación de los linfocitos T debido al bloqueo de la inhibición que de otro modo estaría mediada por la interacción de CTLA-4/B7. La consiguiente mejora en la activación, proliferación e infiltración de linfocitos T antitumorales en los tumores pretende producir mejores efectos antitumorales locales y sistémicos.

También se esperaría que la expresión intratumoral de la molécula similar al anticuerpo ah-CTLA-4 redujera la toxicidad en comparación con la administración sistémica de un anticuerpo ah-CTLA-4, es decir, tal como está aprobada para el tratamiento del melanoma en monoterapia (ipilimumab) o en combinación con nivolumab (un anticuerpo anti-PD-1).

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input 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 checked="" 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: Plasmídico	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Diseñado en laboratorio, no aplicable	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: no antibiotic resistance gene	
e) Fragmentos constituyentes del vector Delección de ICP34.5. Delección de ICP47. Inserción de GALV-GP-R-. Inserción de GM-CSF. Inserción de ahCTLA-4.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	homologous recombination

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: -inserción de GALV-GP-R- bajo el control del promotor de la repetición terminal larga del virus del sarcoma de Rous (RSV-LTR) y secuencias poli A. -inserción de GM-CSF bajo el control del promotor inmediato temprano del citomegalovirus humano (hCMV IE) y secuencias poli A. -inserción de ah-CTLA-4 bajo el control del promotor del virus de la leucemia murina de Moloney (MMLV) y secuencias poli A.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: Homo sapiens

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

La eliminación de ICP34.5 disminuye la susceptibilidad del tejido normal a la infección lítica debido a la incapacidad del virus de superar las vías de los interferones tipo 1 (IFN- $\alpha/\beta$ ) y de la proteína quinasa R (PKR), ambas desreguladas en los tumores. Los interferones de tipo 1 y las vías de PKR son vías de defensa celular innatas que han evolucionado para proteger al organismo contra los virus. El tejido normal puede utilizar las vías del interferón tipo 1 y de la PKR para protegerse contra la infección lítica causada por ICP34.5 deficiente en HSV-1, mientras que muchos tumores siguen siendo susceptibles (Campadelli-Fiume 2011, doi: 10.1002/rmv.691)

La eliminación de ICP47 de RP2 tiene como objetivo mejorar la presentación de antígenos virales y tumorales en las células infectadas, convirtiendo a estas células en mejores dianas para la respuesta inmunitaria del huésped. La eliminación de ICP47 de RP2 también da como resultado una mayor expresión de la proteína viral HSV-1 US11 (Mohr 1996, doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00853.x). US11 tiene cierta redundancia funcional con ICP34.5, y una mayor expresión de US11 mejora la replicación de HSV-1 con ICP34.5 eliminado en tumores, sin pérdida de selectividad tumoral (Mohr, 2001, doi: 10.1128/JVI.75.11.5189-5196.2001).

La inserción de la versión R- truncada de la glicoproteína fusogénica GALV-GP proporciona una actividad de fusión constitutiva de célula a célula, que se pretende que sea beneficiosa para el tratamiento de tumores a través del aumento de la muerte de células tumorales y la mayor liberación de antígenos tumorales para mejorar el efecto de la vacunación.

La inserción de GM-CSF es una citocina que forma parte de la respuesta inmunitaria/inflamatoria y funciona para inducir la proliferación y diferenciación de ciertos tipos de células inmunitarias, por ejemplo, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos.

La inserción de ah-CTLA-4 permite la producción de una molécula similar a un anticuerpo contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico que interfiere con la interacción entre CTLA-4 en las células T y las moléculas B7 en las células que presentan antígenos profesionales y, por lo tanto, actúa como un antagonista contra el regulador del punto de control inmunitario de los linfocitos T negativos.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): Integrated within the HSV-1 genome

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 type="checkbox"/>
Virus ADN	<input 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):	Primato
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	Homo
iv) Especie:	Homo sapiens
v) Subespecie:	
vi) Cepa:	
vii) Cultivar/línea de reproducción:	
viii) Patovar:	

ix) Nombre vulgar: Humanos

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	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 type="checkbox"/>	No <input checked="" 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:		

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
RP2 sería incapaz de competir con las cepas existentes del HSV-1 de tipo salvaje, ya que ICP34.5 se ha eliminado, lo cual es necesario para la patogenicidad del virus y para que el virus se replique de forma eficiente en tejidos normales.		

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Los genes que codifican el factor de neurovirulencia (ICP34.5) y el gen que codifica ICP47 se eliminan del virus. La delección de ICP34.5 permite que el virus se replique selectivamente en los tumores. ICP47 es una proteína que inhibe la vía de presentación de antígenos de clase 1 del complejo mayor de histocompatibilidad al unirse al transportador asociado con la presentación de antígenos (TAP). La delección de ICP47 también da lugar al aumento y a una expresión más temprana de US11. Esto supera parcialmente la reducción en la replicación, incluso en tumores, causada por la eliminación de ICP34.5, pero sin disminuir la selectividad tumoral.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

La eliminación de ICP34.5 en RP2 disminuye la susceptibilidad del tejido normal a la infección lítica debido a la incapacidad del virus de superar las vías de los interferones tipo 1 (IFN- $\alpha/\beta$ ) y de la proteína quinasa R (PKR), ambas desreguladas en los tumores.

La eliminación de ICP47 de RP2 tiene como objetivo mejorar la presentación de antígenos virales y tumorales en las células infectadas, convirtiendo a estas células en mejores dianas para la respuesta inmunitaria del huésped.

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

No es posible que RP2 recupere su patogenicidad de forma espontánea, es decir, a través de la readquisición de ICP34.5, ya que ICP34.5 no está presente en RP2. La recombinación homóloga puede ocurrir espontáneamente entre los genomas de diferentes cepas de HSV-1 si se replican en la misma célula. Sin embargo, es altamente improbable que se produzca una recombinación entre RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje, ya que para ello, una célula tendría que infectarse simultáneamente con RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje. Sólo se esperaría que el HSV-1 de tipo salvaje estuviera presente en herpes labiales u otros lugares de infección activa por HSV, y RP2 no se administra en estos lugares, sino en tumores. El RP2 no puede replicarse ni propagarse eficazmente en el tejido normal, lo que significa además que es muy poco probable que esté presente y se replique en el mismo tejido que el HSV-1 de tipo salvaje.

En el entorno experimental, se ha demostrado que la recombinación no homóloga

(recombinación entre diferentes regiones de dos genomas del HSV-1) no ocurre a niveles detectables entre cepas de HSV (Smith et al, 2003, doi: 10.1163/156855803762295413). Por lo tanto, incluso si RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje estuvieran presentes y se replicaran en la misma célula y se produjera una recombinación, ésta sería homóloga, lo que significa que cualquier transferencia de ADN entre RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje sería hacia o desde el mismo lugar. El casete de expresión GM-CSF/GALV-GP-R-/ah-CTLA-4 en RP2 se inserta en lugar de ICP34.5.

Por lo tanto, la transferencia recombinacional de este casete a una cepa de tipo salvaje se realizaría en el locus ICP34.5 con la consiguiente delección de ICP34.5. Esto significa que en términos de capacidad de replicación, los virus resultantes estarían igual de inactivados que el RP2 (y tendrían, como resultado, una desventaja selectiva en comparación con la población del HSV-1 de tipo salvaje). El rango de huéspedes, la susceptibilidad a los agentes antivirales y la susceptibilidad a los métodos de inactivación física o química también serían los mismos que los de las cepas parentales. Por lo tanto, cualquier variante genética que teóricamente pudiera crearse mediante eventos de recombinación no causaría ningún cambio en el riesgo ambiental. La recombinación homóloga o no homóloga solo puede producirse en células huésped. No es posible que se produzca recombinación entre virus del entorno, como puede ocurrir con las bacterias.

Las pruebas con RCP y un enfoque basado en la secuenciación de Sanger confirman la eliminación de los genes ICP47 e ICP34.5 y la presencia de los genes GALV-R-, hGM-CSF y ahCTLA-4 de la secuencia esperada dentro del genoma de RP2.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes?	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		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

La RCP es el método más sensible y específico en el diagnóstico de laboratorio de la infección por HSV (un 96 % sensible y 99 % específico para HSV-1; Whitley, et al, 1998, doi.org/10.1086/514600). Se ha desarrollado un análisis de qPCR para identificar rHSV-1/hGM-CSF/GALV-GP-R-/ahCTLA-4 (RP2).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Las pruebas con RCP y un enfoque basado en la secuenciación de Sanger confirman la eliminación de los genes ICP47 e ICP34.5 y la presencia de los genes hGM-CSF, GALV-GP-R- y ahCTLA-4 de la secuencia esperada dentro del genoma de RP2.

## F. Información sobre la liberación

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

Se propone administrar RP2 como inyección intratumoral (i.t.) a pacientes adultos con melanoma uveal avanzado no tratado previamente con inhibidores de puntos de control inmunitario. Esto se hará en un estudio clínico en fase II/III, aleatorizado, controlado y multicéntrico para comparar el OMG (RP2) en combinación con nivolumab frente a ipilimumab en combinación con nivolumab (RP2-202). No se esperan beneficios ni inconvenientes para el ambiente potenciales significativos de la liberación prevista.

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

La liberación se realizará en un centro médico (es decir, un centro clínico), donde los sujetos recibirán RP2 administrado por profesionales sanitarios formados en un entorno controlado.

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Institut Català d'Oncologia, Barcelona, España

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):

ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):

El tamaño de cada centro variará, sin embargo, sea cual sea el centro en el que se lleve a cabo la administración de RP2, se seguirán las políticas del centro adecuadas para mantener la contaminación al mínimo.

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

El RP2 está pensado para su uso en centros médicos para el tratamiento de pacientes con cáncer. Se inyecta directamente en el tumor del paciente y el lugar de la inyección se cubre con un apósito oclusivo para mitigar el riesgo de una posible transferencia de RP2 a un tercero; la exposición a biotopos, áreas protegidas y depósitos de agua potable es muy poco probable. En los centros clínicos, todos los residuos se tratarán igual que el producto humano desechado y se enviarán fuera del centro para su esterilización en autoclave y eliminación. Dado que el organismo

parental se inactiva fácilmente fuera del huésped y no tiene vectores conocidos, es poco probable que los biotopos se vean afectados.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

El HSV-1 de tipo salvaje y recombinante es altamente susceptible a la deshidratación y se inactiva rápidamente fuera del huésped (Baldo, 2013, doi: 10.2174/15665232113136660005). RP2 (rHSV-1/hGM-CSF/GALV-GP-R-/ahCTLA-4) se inactiva de la misma manera que el HSV-1 de tipo salvaje, ya que las modificaciones realizadas no afectan a la viabilidad del virus. Por lo tanto, no se espera que se vean afectadas ni la flora ni la fauna, incluidos los cultivos, el ganado y las especies migratorias.

#### 4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

**UFP total prevista**

(Dosis) x (volumen de dosis por paciente) x (número de pacientes) = UFP total prevista

Primera dosis:  $(1 \times 10^6 \text{ UFP/ml}) \times (10 \text{ ml}) \times (140) = 1,4 \times 10^9 \text{ UFP}$

Dosis posteriores:  $(1 \times 10^7 \text{ UFP/ml}) \times (70 \text{ ml}) \times (140) = 9,8 \times 10^{10} \text{ UFP}$

**Volumen total previsto**

(Volumen de dosis por paciente) x (número de pacientes) = volumen total previsto

Primera dosis:  $(10 \text{ ml}) \times (140) = 1400 \text{ ml}$

Dosis posteriores:  $(70 \text{ ml}) \times (140) = 9800 \text{ ml}$

**Estimación general de la cantidad de RP2**

Primera dosis + dosis posteriores =  $9,94 \times 10^{10} \text{ UFP} / 11200 \text{ ml}$

b. Duración de la operación:

Desde el punto de partida del procedimiento de administración de la jeringuilla de administración hasta la finalización del procedimiento de inyección, la duración será de aproximadamente 2 horas.

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

Todos los profesionales sanitarios implicados en la administración recibirán formación y cumplirán con las prácticas seguras para evitar la liberación del producto al medio ambiente. Las superficies de trabajo y los materiales que potencialmente estén en contacto con RP2 se descontaminarán con desinfectantes adecuados (como hipoclorito de sodio al 1 %, soluciones de yodo que contengan etanol, etanol al 70 %, glutaraldehído y formaldehído), de acuerdo con los procedimientos de higiene del hospital/centro. En caso de derrame, el centro seguirá los procedimientos de limpieza propios.

Medidas de seguridad: Cada dosis de RP2 se administrará por vía i.t. utilizando una o más jeringuillas adecuadas. La administración de RP2 se realizará en centros hospitalarios y será realizada por profesionales sanitarios experimentados y familiarizados con los productos de terapia génica y con formación adecuada en procedimientos y normas de higiene relacionados con la seguridad y manipulación

de materiales infecciosos. El equipo de protección personal (EPP) incluirá una bata de laboratorio y guantes, que se utilizarán siempre que exista la posibilidad de contacto directo de la piel con el virus. Se recomienda usar protección ocular o mascarilla en caso de salpicaduras. Todo el personal que manipule el OMG con objetos punzantes debe tener formación médica y una amplia experiencia en las técnicas pertinentes. Dado que el/los ensayo(s) se realizará(n) en hospitales, el personal médico y farmacéutico tendrá experiencia en técnicas de manipulación segura de agujas para preparar, administrar y desechar medicamentos, así como en la toma de muestras con objetos punzantes.

El producto no utilizado, los materiales de contacto y los residuos deben desecharse en recipientes para residuos biológicos o inactivarse por calor. Una temperatura superior a 56 °C durante 30 minutos elimina la infectividad. Además, RP2 también se puede inactivar fácilmente mediante disolventes líquidos o una exposición a pH extremo, así como siguiendo los procedimientos del centro.

En caso de autoinoculación, se aconseja aumentar el sangrado de la herida. Se debe contactar con el médico de salud ocupacional del hospital. La notificación de incidentes y accidentes a las autoridades regionales o nacionales debe realizarse de acuerdo con las normativas pertinentes.

En caso de exposición accidental por salpicadura a los ojos o mucosas, éstos deberán enjuagarse con abundante agua limpia durante al menos 15 minutos. En caso de exposición a piel lesionada o a un pinchazo de aguja, se debe limpiar cuidadosamente la zona con agua y jabón o utilizar un desinfectante para la piel. Un médico deberá controlar la aparición de signos de infección. Aciclovir u otros fármacos antivirales similares se pueden administrar de forma profiláctica.

El tratamiento de referencia para el HSV-1 de tipo salvaje es aciclovir intravenoso. RP2 es sensible a aciclovir, y el tratamiento para las supuestas infecciones por RP2 se abordará como se hace para el HSV-1 de tipo salvaje.

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

No procede. El ensayo clínico se llevará a cabo en hospitales en condiciones controladas para evitar su diseminación.

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

La biodistribución y diseminación del primer producto de Replimune (RP1) se ha supervisado en tres estudios clínicos (IGNYTE, CERPASS y ARTACUS) y también ha presentado una buena tolerancia hasta el momento. No ha habido evidencia de transmisión de RP1 a trabajadores de la salud o contactos cercanos de los pacientes tratados con RP1; y aunque así ocurriera, no se espera que esto resulte en signos o síntomas clínicos teniendo en cuenta que RP1 está desactivado de tal manera que no pueda replicarse productivamente fuera de los tumores. Se espera que la biodistribución y los patrones de diseminación de RP2 no cambien por la expresión adicional de anti-CTLA-4.

La biodistribución y diseminación de RP2 se han monitorizado en el estudio RP2-001-

18:

- Durante el tratamiento con RP2 se detectó ADN de RP2 de las muestras de biodistribución de la sangre en cantidades bajas de copias, y este se eliminó rápidamente del organismo. El momento de detección del ADN de RP2 en la sangre fue similar a la cinética esperada de replicación viral, con niveles más altos de ADN de RP2 detectados con mayor frecuencia inmediatamente después de la inyección (dentro de las primeras 48 horas) y niveles decrecientes del ADN de RP2 posteriormente.
- Las incidencias y niveles de muestra en los que se detectó ADN de RP2 en la orina fueron bajos, lo que indica que la probabilidad de diseminación de ADN de RP2 al entorno externo es muy baja.
- La incidencia de detección de ADN de RP2 fue mayor en las muestras de frotis del lugar de la inyección, detectándose ADN de RP2 en aproximadamente el 5-10 % de las muestras hasta 15 días después de la inyección. La incidencia de detección de ADN de RP2 de la zona circundante de los apósitos del lugar de la inyección fue menor que la del lugar de la inyección, lo que indica que el apósito oclusivo actuó como barrera para la diseminación del ADN de RP2 al ambiente externo.
- No hubo informes de infecciones herpéticas sistémicas en los pacientes ni de ninguna infección relacionada con RP2 en contactos cercanos que tuvieran exposición al lugar de la inyección o apósitos o hisopos de limpieza desechados. En conjunto, estos datos demuestran que la probabilidad de transmisión de RP2 de pacientes tratados a personas no tratadas (por ejemplo, contactos cercanos y profesionales sanitarios) es mínima.

**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): Primate
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humanos

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

RP2 (rHSV-1/hGM-CSF/GALV-GP-R-/ahCTLA-4) es un HSV-1 competente para replicación selectiva. El virus contiene una secuencia optimizada de codones para hGM-CSF, una secuencia optimizada de codones para GALV-GP-R- y la secuencia de una molécula similar a un anticuerpo de cadena única para la proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico humano (ahCTLA-4).

La expresión de GALV-GP R- conduce a la formación de fusiones de célula a célula (sincitios) en células tumorales infectadas a través de la unión al receptor PiT-1 expresado constitutivamente para GALV. Esto provoca la muerte de las células por fusión de membrana (Bateman 2000, PMID: 10749110; Simpson 2006, doi: 10.1158/0008-5472) y también pretende mejorar la propagación del virus a través del tumor. Dado que RP2 se replica selectivamente en células que se dividen rápidamente, como el tejido tumoral, la expresión de GALV-GP R- se minimiza en los tejidos normales. Se cree que la destrucción oncolítica de las células tumorales conduce a la liberación de antígenos asociados al tumor que tienen como objetivo generar una respuesta inmunitaria antitumoral, mejorada por la expresión local de GM-CSF.

La expresión de la molécula similar al anticuerpo ah-CTLA-4 interfiere con la interacción de CTLA-4 (expresado en un subconjunto de linfocitos T activados) con moléculas B7 (CD80/CD86) en células que presentan antígenos profesionales. Esto pretende dar lugar a una mayor activación de los linfocitos T debido al bloqueo de la inhibición que de otro modo estaría mediada por la interacción de CTLA-4/B7. La consiguiente mejora en la activación, proliferación e infiltración de linfocitos T antitumorales en los tumores pretende producir mejores efectos antitumorales locales y sistémicos. También se espera que la expresión intratumoral de la molécula similar al anticuerpo anti-CTLA-4 humano reduzca la toxicidad en comparación con la administración sistémica de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.

Se pretende mejorar esto aún más a través de la muerte celular asociada a la fusión mediada por GALV-GP R-, que también da como resultado la producción de muerte celular altamente inmunogénica (Bateman 2002, PMID: 12438252), la cual también se espera que contribuya a este efecto inmunológico. La respuesta inmunitaria generada puede dar lugar a la destrucción inmunitaria de tumores distantes no inyectados y/o retrasar la progresión de la enfermedad distante, y/o a vacunar contra la recidiva. Cada uno de estos tiene por objeto mejorar el beneficio clínico.

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

La competencia con el HSV de tipo salvaje u otras especies no humanas en el medio ambiente no es posible, ya que el virus necesita células humanas para replicarse.

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:

RP2 se modifica de modo que la replicación sea selectiva para las células tumorales de la población humana objetivo. Por lo tanto, es poco probable que se produzca un aumento de la competitividad y la invasividad.

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

Los ecosistemas no son el objetivo de la liberación de RP2 debido a que el RP2 se inactiva fácilmente fuera del huésped humano.

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

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:

No es posible que RP2 recupere su patogenicidad de forma espontánea, es decir, a través de la readquisición de ICP34.5, ya que ICP34.5 no está presente en las células utilizadas para la producción de stocks de virus.

La recombinación homóloga puede ocurrir espontáneamente entre los genomas de diferentes cepas de HSV-1 si se replican en la misma célula. Sin embargo, es altamente improbable que se produzca una recombinación entre RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje, ya que para ello, una célula tendría que infectarse simultáneamente con RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje. Sólo se esperaría que el HSV-1 de tipo salvaje estuviera presente en herpes labiales u otros lugares de infección activa por HSV, y RP2 no se administra en estos lugares, sino en tumores. El RP2 no puede replicarse ni propagarse eficazmente en el tejido normal, lo que significa además que es muy poco probable que esté presente y se replique en el mismo tejido que el HSV-1 de tipo salvaje. El HSV-1 puede entrar en latencia en los ganglios neuronales. Sin embargo, esto no está asociado con la replicación del virus y, por lo tanto, incluso si RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje estuvieran presentes en los ganglios espinales, lo que en sí es poco probable, la recombinación no podría ocurrir ya que la replicación es necesaria para el proceso de recombinación.

En el entorno experimental, se ha demostrado que la recombinación no homóloga (recombinación entre diferentes regiones de dos genomas del HSV-1) no ocurre a niveles detectables entre cepas de HSV (Smith et al., 2003, doi: 10.1163/156855803762295413). Por lo tanto, incluso si RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje estuvieran presentes y se replicaran en la misma célula y se produjera una recombinación, ésta sería homóloga, lo que significa que cualquier transferencia de ADN entre RP2 y el HSV-1 de tipo salvaje sería hacia o desde el mismo lugar. Por lo tanto, la transferencia recombinacional de este casete a una cepa de tipo salvaje se realizaría en el locus ICP34.5 con la consiguiente delección de ICP34.5. Esto significa que en términos de capacidad de replicación, los virus resultantes estarían igual de inactivados que el RP2 (y tendrían, como resultado, una desventaja selectiva en comparación con la población del HSV-1 de tipo salvaje). El rango de huéspedes, la susceptibilidad a los agentes antivirales y la susceptibilidad a los métodos de inactivación física o química también serían los mismos que los de las cepas parentales. Por lo tanto, cualquier variante genética que teóricamente pudiera crearse mediante eventos de recombinación no causaría ningún cambio en el riesgo ambiental. La recombinación homóloga o no homóloga solo puede producirse en células huésped. No es posible que se produzca recombinación entre virus del entorno, como puede ocurrir con las bacterias.

b) De otros organismos al OMG:

Competencia con especies existentes: RP2 sería incapaz de competir con las cepas existentes del HSV-1 de tipo salvaje, ya que ICP34.5 se ha eliminado, lo cual es necesario para la patogenicidad del virus y para que el virus se replique de forma eficiente en el tejido normal.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

RP2 se creó de tal manera que se eliminaran ambos genes, ICP34.5 e ICP47. Con estas delecciones, se han eliminado el factor de neurovirulencia y el inhibidor de la presentación del antígeno. Por lo tanto, no se esperan consecuencias de la transferencia génica.

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.)

Se han realizado muchos estudios que indican que la patogenicidad del HSV-1 con ICP34.5 eliminado está sustancialmente atenuada en animales y humanos (Harrington, 2010, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0196; Harrow, 2004, doi: 10.1038/sj.gt.3302289; Hu, 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0759; Hunter, 1999, doi: 10.1128/JVI.73.8.6319-6326.1999; Mace, 2008, doi: 10.1002/hed.20840; MacKie, 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04048-4; Papanastassiou, 2002, doi: 10.1038/sj.gt.3301664; Perng, 1995, doi: 10.1128/JVI.69.5.3033-3041.1995; Rampling, 2000, doi: 10.1038/sj.gt.3301184; Senzer, 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.24.3675; Valyi-Nagy, 1994, doi: 10.1099/0022-1317-75-8-2059; Varghese, 2001, doi: 10.1089/104303401750195944; Whitley, 1993, doi.org/10.1002/jmv.1890410505).

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

No procede, ya que RP2 es susceptible a la deshidratación fuera del huésped humano,

por lo que no se espera que altere la biogeoquímica ambiental.

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

La técnica de qPCR para la detección y cuantificación de RP2 se ha desarrollado para comprobar la calidad del producto y monitorizar la administración de RP2.

No es probable que RP2 se disperse desde el área de liberación. El RP2 está pensado para su uso en centros médicos para el tratamiento de pacientes con cáncer. El lugar de la inyección se cubre con un apósito oclusivo para mitigar el riesgo de posible transferencia del RP2 a un tercero. Se espera que los procedimientos de manipulación y eliminación garanticen la baja probabilidad de detectar RP2 en el aire, el agua o el suelo en el punto de introducción.

Las muestras de los participantes del estudio que contengan OMG administrado se recogen y envían a PPD (laboratorio central) el mismo día. No está previsto almacenar muestras de especímenes en los centros clínicos.

Las muestras que se evaluarán serán: sangre, orina, frotis bucal, frotis del lugar de la inyección, frotis del exterior del apósito y biopsia tumoral.

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

No es probable que RP2 se establezca en el entorno, ya que el HSV-1 se inactiva fácilmente fuera del huésped humano. Además, RP2 también se utilizará en un entorno clínico controlado y no interactuará con ningún otro OMG. La principal vía de diseminación es en el lugar de la inyección. Los lugares de inyección se cubrirán con un apósito oclusivo inmediatamente después de la inyección y este se irá sustituyendo por uno nuevo según sea necesario hasta la siguiente visita del ensayo. Para obtener más información sobre los datos de biodistribución sobre el desprendimiento del apósito oclusivo, consulte la sección F6.

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

Consulte la sección E.4. para obtener más información.

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

El tamaño de cada centro en el que se monitorizará a los pacientes variará, sin embargo, sea cual sea el centro en el que se lleve a cabo la administración de RP2, se seguirán las políticas del centro adecuadas para mantener la contaminación al mínimo.

Medidas de seguridad: Cada dosis de RP2 se administrará por vía i.t. utilizando una o varias jeringuillas adecuadas. La administración de RP2 la realizarán profesionales sanitarios experimentados, familiarizados con los productos de terapia génica, debidamente formados en procedimientos de higiene y estándares sobre la seguridad y la manipulación de materiales infecciosos en centros hospitalarios. El equipo de protección personal (EPP) incluirá una bata de laboratorio y guantes, que se llevarán cuando exista la posibilidad de contacto directo de la piel con el virus. Se recomienda el uso de protecciones o mascarillas para los ojos en caso de salpicaduras. Todo el personal que vaya a manipular el OMG con objetos punzantes deberá tener formación y experiencia médicas en las técnicas apropiadas. Dado que el/los ensayo(s) se

realizará(n) en hospitales, el personal médico y farmacéutico tendrá experiencia en técnicas seguras de manipulación de agujas para preparar, administrar y desechar medicamentos y tomar muestras utilizando objetos punzantes.

El producto no utilizado, los materiales de contacto y los residuos deben desecharse en recipientes de residuos biológicos o inactivarse por temperatura. Una temperatura superior a 56 °C mantenida durante 30 minutos elimina la infectividad. RP2 también se inactiva fácilmente mediante disolventes lipídicos, la exposición a extremos del pH o se puede inactivar de cualquier otra forma de acuerdo con la política del centro.

RP2 es sensible a los métodos comunes de inactivación, como cualquier agente químico (disolventes lipídicos y detergentes suaves) o inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) que altere la envoltura y reduzca la infectividad. RP2 es muy susceptible a la deshidratación y se inactiva rápidamente fuera del huésped y es susceptible a fármacos antivirales, como aciclovir.

## 5. Duración del seguimiento

Desde el punto de partida del procedimiento de administración de la jeringuilla de administración hasta la finalización del procedimiento de inyección, la duración será de aproximadamente 2 horas. Consulte la sección 6 para saber durante cuánto tiempo se hará un seguimiento de los pacientes después de la administración del OMG.

## 6. Frecuencia del seguimiento

Se tomarán muestras de sangre, orina, saliva/mucosa oral y de frotis en el lugar de la inyección el día 1 antes de la dosis. También se recogerán muestras a los 30 y 60 días (+/- 7 días) después de la última dosis de RP2 (ciclo inicial y ciclos adicionales). Se tomarán muestras adicionales 100 días (+/- 7 días) después de la última dosis de nivolumab. Se recogerán muestras de sangre siempre que se produzca una enfermedad febril de grado 3 o superior.

Se recogerán muestras de frotis de la zona circundante del apósito a los 30 y 60 días (+/- 7 días) después de la última dosis de RP2 (ciclo inicial y ciclos adicionales). Se tomarán muestras adicionales 100 días (+/- 7 días) después de la última dosis de nivolumab.

Las muestras de lesiones que parezcan herpéticas (frotis) se recogerán en cualquier momento en que se sospeche una infección vírica relacionada con RP2.

Las muestras y el calendario de evaluaciones están en consonancia con la Guía de la FDA para la industria: Diseño y análisis de estudios de diseminación para terapia génica basada en virus o bacterias y productos oncolíticos (2015) y las Consideraciones del ICH: Principios generales para abordar los virus y la diseminación de virus.

La duración del estudio será la siguiente: Selección (hasta 28 días), hasta 104 semanas de tratamiento, hasta 100 días de seguimiento y 3 años de seguimiento de la supervivencia.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todos los viales y jeringuillas de RP2 usados y sin usar deberán destruirse según la política del centro. Después de completar la administración, todos los productos

desechables, como agujas, jeringuillas y equipo de protección personal (EPP), se deben desechar en recipientes para objetos punzocortantes en contenedores amarillos para residuos patológicos para su incineración. La ropa de cama se lavará siguiendo la política del hospital. El área en la que se trate al paciente se descontaminará según lo indicado mediante los procedimientos de limpieza establecidos por el centro. Las superficies de trabajo y los materiales que potencialmente estén en contacto con RP2 se descontaminarán con desinfectantes adecuados (como hipoclorito de sodio al 1 %, soluciones de yodo que contengan etanol, etanol al 70 %, glutaraldehído y formaldehído), de acuerdo con los procedimientos de higiene del hospital/centro.

El producto no utilizado, los materiales de contacto y los residuos deben desecharse en recipientes de residuos biológicos o inactivarse por temperatura. Una temperatura superior a 56 °C mantenida durante 30 minutos elimina la infectividad. RP2 también se inactiva fácilmente mediante disolventes lipídicos, la exposición a extremos del pH o se puede inactivar de cualquier otra forma de acuerdo con la política del centro.

RP2 es sensible a los métodos comunes de inactivación, como cualquier agente químico (disolventes lipídicos y detergentes suaves) o inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) que altere la envoltura y reduzca la infectividad. RP2 es muy susceptible a la deshidratación y se inactiva rápidamente fuera del huésped y es susceptible a fármacos antivirales, como aciclovir.

## 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Consulte la sección I.3.b. a continuación.

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

Los residuos generados a partir de la administración consistirán en viales y agujas usados, hisopos usados y materiales relacionados usados para limpiar el área inyectada, apósitos usados aplicados en los lugares de inyección, equipo de protección personal (EPP) usado desde el inicio del procedimiento (es decir, la administración de RP2) y al sustituir o retirar apósitos usados.

La cantidad esperada de residuos puede variar, pero se prevé un gran número en cada centro.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

RP2 es sensible y se inactiva rápidamente tanto mediante inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) como con desinfectantes (solvente lipídico y detergentes suaves).

Dado que RP2 se administrará en un centro médico, los residuos producidos en el centro se eliminarán de acuerdo con las prácticas estándar del centro para la eliminación de residuos médicos.

La hoja de información al paciente que se proporciona a cada sujeto del estudio establece que cualquier apósito usado deberá desecharse en la siguiente visita programada en el centro del estudio. Cualquier vendaje adicional, guantes desechables y bolsas resellables que se le entreguen al sujeto del estudio deberán seguir instrucciones basadas en pautas específicas para minimizar el riesgo de exposición no intencionada al medio ambiente.

## 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

En caso de autoinoculación, se aconseja aumentar el sangrado de la herida. Se debe contactar con el médico de salud ocupacional del hospital. La notificación de incidentes y accidentes a las autoridades regionales o nacionales debe realizarse de acuerdo con las normativas pertinentes.

En caso de exposición accidental por salpicadura a los ojos o mucosas, éstos deberán enjuagarse con abundante agua limpia durante al menos 15 minutos. En caso de exposición a piel lesionada o a un pinchazo de aguja, se debe limpiar cuidadosamente la zona con agua y jabón o utilizar un desinfectante para la piel. Un médico deberá controlar la aparición de signos de infección. Aciclovir u otros fármacos antivirales similares se pueden administrar de forma profiláctica.

El tratamiento de referencia para el HSV-1 de tipo salvaje diseminado es aciclovir intravenoso. RP2 es sensible a aciclovir, y el tratamiento para las supuestas infecciones por RP2 se abordará como se hace para el HSV-1 de tipo salvaje.

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

Todos los profesionales sanitarios implicados en la administración recibirán formación y cumplirán con las prácticas seguras para evitar la liberación del producto al medio ambiente. Las superficies de trabajo y los materiales que potencialmente estén en contacto con RP2 se descontaminarán con desinfectantes adecuados (como hipoclorito de sodio al 1 %, soluciones de yodo que contengan etanol, etanol al 70 %, glutaraldehído y formaldehído), de acuerdo con los procedimientos de higiene del hospital/centro. En caso de derrame, el centro seguirá los procedimientos de limpieza propios. Los vectores víricos derivados del HSV, como RP2, son sensibles a los métodos comunes de inactivación aplicados a agentes microbianos (Baldo et al., 2013, doi: 10.2174/15665232113136660005).

El producto no utilizado, los materiales de contacto y los residuos deben desecharse en recipientes de residuos biológicos o inactivarse por temperatura. Una temperatura superior a 56 °C mantenida durante 30 minutos elimina la infectividad. RP2 también se inactiva fácilmente mediante disolventes lipídicos, la exposición a extremos del pH o se puede inactivar de cualquier otra forma de acuerdo con la política del centro.

RP2 es sensible a los métodos comunes de inactivación, como cualquier agente químico (disolventes lipídicos y detergentes suaves) o inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) que altere la envoltura y reduzca la infectividad. RP2 es muy susceptible a la deshidratación y se inactiva rápidamente fuera del huésped y es susceptible a fármacos antivirales, como aciclovir

El equipo de protección personal (EPP) incluirá una bata de laboratorio y guantes, que se llevarán cuando exista la posibilidad de contacto directo de la piel con el virus. Se recomienda el uso de protecciones o mascarillas para los ojos en caso de salpicaduras.

### 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

No es probable que RP2 se establezca en el entorno, ya que el HSV-1 se inactiva fácilmente fuera del huésped humano. Además, RP2 también se utilizará en un entorno

clínico controlado y no interactuará con ningún otro OMG. La principal vía de diseminación es en el lugar de la inyección. Los lugares de inyección se cubrirán con un apósito oclusivo inmediatamente después de la inyección y este se irá sustituyendo por uno nuevo según sea necesario hasta la siguiente visita del ensayo. RP2 no infecta las plantas ni altera el entorno biogeoquímico. No se tiene constancia de que el HSV-1 tenga capacidades zoonóticas, y es raro que los herpesvirus causen infecciones entre especies.

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

En caso de autoinoculación, se aconseja aumentar el sangrado de la herida. Se debe contactar con el médico de salud ocupacional del hospital. La notificación de incidentes y accidentes a las autoridades regionales o nacionales debe realizarse de acuerdo con las normativas pertinentes.

En caso de exposición accidental por salpicadura a los ojos o mucosas, éstos deberán enjuagarse con abundante agua limpia durante al menos 15 minutos. En caso de exposición a piel lesionada o a un pinchazo de aguja, se debe limpiar cuidadosamente la zona con agua y jabón o utilizar un desinfectante para la piel. Un médico deberá controlar la aparición de signos de infección. Aciclovir u otros fármacos antivirales similares se pueden administrar de forma profiláctica.

El tratamiento de referencia para el HSV-1 de tipo salvaje diseminado es aciclovir intravenoso. RP2 es sensible a aciclovir, y el tratamiento para las supuestas infecciones por RP2 se abordará como se hace para el HSV-1 de tipo salvaje.

El producto no utilizado, los materiales de contacto y los residuos deben desecharse en recipientes de residuos biológicos o inactivarse por temperatura. Una temperatura superior a 56 grados Celsius mantenida durante 30 minutos elimina la infectividad. RP2 también se inactiva fácilmente mediante disolventes lipídicos, la exposición a extremos del pH o se puede inactivar de cualquier otra forma de acuerdo con la política del centro.