



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS HERPES SIMPLE MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/15)

Título del ensayo

Estudio de fase 1/2 abierto, multicéntrico, de RP1 como monoterapia y en combinación con el bloqueo de PD1 en pacientes con tumores sólidos [IGNYTE], del promotor Replimune Inc.

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación de julio de 2021 a julio de 2023.

RP1 se administrará intratumoralmente a una dosis inicial de 1×10^6 UFP/ml seguida, 2 semanas después, de inyecciones a una dosis de 1×10^7 UFP/ml cada 2 semanas.

En el ensayo clínico participarán el Hospital Universitari Vall d'hebron, Hospital General Universitario de Valencia, Clínica Universidad de Navarra, Institut Catala d'Oncologia -Hospital Duran I Reynals y el Hospital Virgen del Rocío.

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.

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 un 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.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El lugar de almacenamiento se ubicará en el Departamento de Farmacia de todos los centros hospitalarios en un congelador cerrado con control de temperatura.

El lugar de preparación es el Departamento de Farmacia de todos los centros. Cualquier transporte interno de RP1 desde el lugar de preparación al lugar de administración debe realizarse en un recipiente sellado, que se pueda desinfectar, 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.

La administración correrá a cargo de profesionales sanitarios experimentados y familiarizados con los productos de terapia génica, y con formación adecuada en los procedimientos de higiene y normas relativas a la seguridad y manejo de materiales infecciosos. El equipo de protección individual (EPI) incluirá bata de laboratorio y guantes, que se llevarán siempre que haya posibilidad de contacto directo de la piel con el virus. Se recomienda llevar protección ocular o mascarilla por si se produjesen salpicaduras.

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan estar en contacto con RP1 se descontaminarán con desinfectantes adecuados (como hipoclorito), de acuerdo con los procedimientos de higiene del centro hospitalario. En caso de vertido accidental, el centro seguirá sus propios procedimientos de limpieza.

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.

En caso de autoinoculación accidental, se recomienda aumentar el sangrado de la herida. Se deberá avisar al responsable de salud laboral del hospital.

En caso de exposición accidental debida a salpicadura a los ojos o las membranas mucosas, se deberá lavar la zona con abundante agua limpia durante al menos 15 minutos. En caso de exposición en la piel abierta o por pinchazo con aguja, se deberá lavar exhaustivamente la zona con agua y jabón, o usar un desinfectante para piel. La persona deberá someterse a vigilancia médica para detectar



cualquier signo de infección. Se podrá administrar aciclovir u otros fármacos antivirales similares de forma profiláctica. RP1 es sensible al tratamiento con aciclovir.

Durante el ensayo se analizarán muestras de sangre, orina, frotis bucal, frotis del lugar de inyección, frotis del exterior del apósito 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, que proporcionará al centro todos los suministros necesarios, 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 de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB). 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 8 de mayo de 2021