

**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/23/22
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	28/08/2023
d) Título del proyecto:	Estudio de fase III, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, multicéntrico y multinacional para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna contra el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes y niños pequeños.
e) Período propuesto para la liberación:	Se prevé que la inclusión comenzará en la UE en mayo de 2024 y finalizará para noviembre de 2024.

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: Sanofi Pasteur Inc.

**3. Definición del OMG**

Organismo genéticamente modificado (OMG): RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L se ha generado por tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante mediante la eliminación del gen NS2 y el codón 1313 y la sustitución de la isoleucina por leucina en la posición 1314 del genoma del VRS natural (wt) de tipo A2. Además, la cadena principal del genoma de la cepa A2 se ha modificado mediante la eliminación de un fragmento de 112 nucleótidos (nt) de la región no codificante en dirección 3' del gen SH y la modificación silenciosa de los últimos codones del marco de lectura abierto del SH.

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

Bacteria

Hongo

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)

Ortoneumovirus, virus respiratorio sincitial.

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

La estabilidad genética podría verse afectada por dos mecanismos: recombinación homóloga y acumulación de cambios mutacionales, los cuales se ven influidos por la presión de selección.

En muchos organismos, la transferencia de material genético podría producirse mediante recombinación homóloga en condiciones naturales y, por tanto, influir en la evolución biológica a múltiples niveles en los seres vivos. En la mayoría de los virus de ácido ribonucleico (ARN negativo, incluido el VRS, existen auténticos ejemplos esporádicos que indican que puede producirse recombinación homóloga, si bien la recombinación natural parece ser por lo general infrecuente o incluso nula (1). Para investigar los acontecimientos de recombinación del VRS, se realizó un estudio de coinfección in vitro con dos mutantes del VRS. Una variante del VRS se identificó como un VRS recombinante en solo una de las seis coinfecciones (2). El aislamiento de un único VRS recombinante en condiciones experimentales optimizadas apunta a que la recombinación es, de hecho, infrecuente en el VRS. Como consecuencia, está claro que la recombinación natural no supone una gran preocupación a efectos de la estabilidad y la seguridad de la vacuna.

El segundo mecanismo que podría afectar a la estabilidad genética es la naturaleza propensa a errores de replicación en los genomas de los virus de ARN. Las tasas de mutación varían entre virus de ARN, oscilando de  $10^{-6}$  a  $10^{-4}$  por posición nucleotídica por infección celular, dependiendo del virus de ARN y los métodos utilizados (3). Las mutaciones puntuales son verdaderamente infrecuentes en la cepa A2 del VRS de tipo natural (wild type = wt).

Para obtener información adicional sobre la evaluación de la estabilidad genética del VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L, véase la sección E2.

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: FI, DE	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:	

6. Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:	

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

Al considerar cómo la modificación genética del VRS y las actividades propuestas realizadas con el VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L podrían provocar daños a los seres humanos o al medio ambiente, se caracterizaron todos los riesgos potenciales en relación con la gravedad y la probabilidad de daños, teniendo en cuenta el conocimiento científico/técnico actual y los límites y controles propuestos. Se ha tenido en cuenta el impacto a corto y a largo plazo. Las vías verosímiles de posibles efectos nocivos que se tuvieron en cuenta incluyeron la exposición de personas o animales a RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L, la posibilidad de persistencia ambiental de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L y la posibilidad de recombinación con otros virus. Los posibles efectos nocivos que se tuvieron en cuenta en relación con estas vías fueron enfermedad grave por el VRS y aumento de la carga de la enfermedad en las personas.

**El riesgo general asociado al uso de la vacuna contra el VRS, RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L , tanto para los seres humanos como para el medio ambiente, se considera insignificante.**

Los principales motivos para extraer la conclusión de que el riesgo es insignificante son:

- i. el fenotipo de atenuación de las mutaciones  $\Delta$ NS2 y  $\Delta$ 1313/I1314L en cuanto a la reducida capacidad de replicación *in vivo*, tal y como se ha mostrado en primates no humanos (4), y en niños de 6 a 24 meses seronegativos para el VRS (5)(6),
- iii. ausencia de excreción de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L en niños seropositivos vacunados (5),
- iv. no existe un reservorio animal conocido para el VRS,
- v. la idoneidad de los límites y controles propuestos.

**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 checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input 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): Mononegavirales
ii) Género: Orthoneumovirus
iii) Especie: Virus respiratorio sincitial (VRS)
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: A2
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: VRS A2

**3. Distribución geográfica del organismo**

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí                       No                       No se sabe

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

El VRS es un patógeno humano endémico que se encuentra en todos los ecosistemas

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

El VRS se considera el principal patógeno que causa infecciones graves de las vías respiratorias inferiores entre lactantes y niños pequeños\_(7). El VRS es la causa más frecuente de hospitalización por infección aguda de las vías respiratorias inferiores en niños menores de 5 años y se calcula que causa entre 66 000 y 199 000 muertes en todo el mundo cada año\_(8).

Además de los niños, el VRS causa una carga de enfermedad sustancial en personas de edad avanzada y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica\_(9),(10). El VRS causa epidemias estacionales en todo el mundo\_(11) con de una a dos epidemias cada año\_(12). Siguen gradientes latitudinales en el tiempo, la duración, la amplitud estacional y la variabilidad entre años\_(11),(12).

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? No procede

Sí  No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? No procede

Sí  No

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

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 type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): Vías respiratorias humanas	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

**5. a) Técnicas de detección**

<p>1) Prueba rápida de antígenos del VRS: Busca proteínas del virus del VRS, lo que produce resultados en menos de una hora. Tiene una sensibilidad del 80 % al 90 % en lactantes y niños pequeños, pero no en adultos.</p> <p>2) Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (rRT-PCR) en tiempo real: Alta sensibilidad tanto en niños mayores como en adultos.</p> <p>3) Cultivo vírico: Esta prueba no es tan sensible como las pruebas de rRT-PCR y de antígenos, y normalmente no se utiliza en entornos clínicos.</p>
--

**5. b) Técnicas de identificación**

Las técnicas de identificación más frecuentes incluyen la rRT-PCR anterior, la PCR específica del VRS, la secuenciación o la inmunotinción de cultivos víricos.
---

**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: El VRS se engloba dentro del grupo de riesgo 2, en virtud de la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (13).	

**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. *Clasificación de los riesgos, de conformidad con las normas comunitarias vigentes relativas a la protección de la salud humana y/o el medio ambiente;* El VRS se engloba dentro del grupo de riesgo 2, en virtud de la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.
- b. *Período de generación en ecosistemas naturales, ciclo reproductivo sexual y asexual;* El VRS tiene un ciclo de replicación intracitoplasmática y no puede replicarse fuera de un huésped. La infección por el VRS parece ser limitada, ya que este solo infecta células apicales del epitelio de las vías respiratorias. Las personas infectadas por el VRS suelen ser contagiosas durante 3 a 8 días. Sin embargo, algunos lactantes y las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden seguir diseminando el virus incluso tras el cese de los síntomas, durante hasta 4 semanas.
- c. *Información sobre la supervivencia, incluidas la estacionalidad y la capacidad para formar estructuras de supervivencia;* El VRS es un virus con envoltura y, por tanto, muy frágil. El VRS de una persona infectada puede sobrevivir en fómites (como pañuelos de papel, camas, tableros de mesas y juguetes) hasta 6 horas. Además, el VRS puede sobrevivir en piel contaminada (p. ej., las manos) durante un máximo de 25 min. La estacionalidad del VRS varía en todo el mundo. En Europa, las infecciones por el VRS muestran estacionalidad, con una estación promedio que comienza a principios de diciembre, alcanza su punto máximo a principios de febrero y continua hasta principios de abril, con una amplia variación entre países.
- d. *Patogenicidad: infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) del patógeno, vectores posibles, gama de huéspedes incluidos los organismos que no sean objeto de la investigación. Posible activación de virus latentes (provirus). Capacidad para colonizar otros organismos;* El VRS solo causa enfermedad en humanos y chimpancés. En adultos sanos, la infección por el VRS suele ser asintomática o se limita a las vías respiratorias altas (VRA), con síntomas similares a los del resfriado. El VRS es la principal causa de infección de las vías respiratorias bajas (VRB) de origen vírico en lactantes y niños pequeños; en 2015, provocó aproximadamente 33 millones de casos de enfermedad respiratoria baja (ERB) y unas 118 000 muertes en todo el mundo en niños de edad <5 años (14) (15) (16). En los chimpancés, se presenta en forma de resfriado común. No hay vector portador, la infección solo puede propagarse a través de la tos o los estornudos por la liberación de gotículas contaminadas al ambiente.
- e. *Resistencia a los antibióticos y uso potencial de dichos antibióticos en seres humanos y organismos domésticos con fines profilácticos y terapéuticos;* No procede; el VRS no contiene ningún gen de resistencia a antibióticos.
- f. *Participación en procesos ambientales: producción primaria, recambio de nutrientes, descomposición de la materia orgánica, respiración, etc.* No procede



## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El VRS tiene un ciclo de replicación intracitoplasmática y no puede replicarse fuera de un huésped. La infección por el VRS parece ser limitada, ya que este solo infecta células apicales del epitelio de las vías respiratorias. Las personas infectadas por el VRS suelen ser contagiosas durante 3 a 8 días. Sin embargo, algunos lactantes y las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden seguir diseminando el virus incluso tras el cese de los síntomas, durante hasta 4 semanas.

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

El tiempo de generación será el mismo que en el ecosistema natural de la sección 8ª anterior.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

Respuesta inmunitaria del huésped: una respuesta inmunitaria sólida limitará la replicación viral.

Carga viral: la cantidad de virus presente en un individuo puede afectar a la replicación del VRS.

Las infecciones concomitantes con otros virus respiratorios pueden afectar a la replicación del VRS.

## 9. Capacidad de supervivencia

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

El VRS no tiene 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 (especifíquense)

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

El VRS es un virus frágil, con envoltura lipídica, sensible a la falta de humedad y con un ciclo de replicación intracitoplasmática. No se replica fuera del huésped y su potencial infeccioso disminuye rápidamente en el ambiente externo.

El VRS puede sobrevivir en fómites (como pañuelos de papel, camas, tableros de mesas y juguetes) hasta durante 6 h (17). Además, el VRS puede sobrevivir en piel contaminada (p. ej., las manos) durante un máximo de 25 minutos (18) (17).

**10. a) Vías de diseminación**

El VRS se puede propagar a través de la tos o los estornudos de una persona infectada, por la liberación de gotículas contaminadas al ambiente. La transmisión se suele producir cuando estas gotículas entran en contacto con (o se inoculan) en los ojos, la nariz o la boca de otra persona.

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

El VRS se puede propagar a través de la tos o los estornudos de una persona infectada, por la liberación de gotículas contaminadas al ambiente. La diseminación se ve afectada por la cantidad de virus que la persona infectada libera. La diseminación también se ve afectada por los factores ambientales externos como temperatura y humedad; en Europa, las infecciones por el VRS muestran estacionalidad, con una estación promedio a principio de diciembre, que alcanza su punto máximo a principios de febrero y continua hasta principios de abril, con una amplia variación entre países.

**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 procede

**C. Información sobre la modificación genética**

**1. Tipo de modificación genética:**

- |                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| i) Inserción de material genético    | <input type="checkbox"/>            |
| ii) Eliminación de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| iii) Sustitución de una base         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| iv) Fusión celular                   | <input type="checkbox"/>            |
| v) Otro (especifíquese)              |                                     |

**2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética**

El VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L tiene tres deleciones:

a) **Una delección silenciosa en el fenotipo del nt (nucleótido) 112 en la secuencia no codificante del gen SH.** Diseñada para estabilizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario durante la propagación en bacterias.

b) **La delección atenuante de todo el gen NS2.** La proteína no estructural del VRS, NS2, suprime la producción de interferón  $\alpha/\beta$  y también la capacidad de la célula para establecer un estado antivírico (19).

La delección del gen NS2 atenúa el VRS y también es posible que le confiera una mayor inmunogenicidad (20). La proteína NS2 se ha relacionado recientemente con efectos patogénicos que provocan la obstrucción de las vías respiratorias distales y su delección quizá aumente la tolerabilidad de la vacuna.

c) **La delección atenuadora en el nt 3 del codón 1313 del gen L.** La eliminación del codón 1313 (nt 12 434 a 12 436) en el gen L ( $\Delta 1313$ ) dio lugar a una mutación atenuante termosensible (temperatura de inactivación de 37 °C). La replicación del VRS con  $\Delta 1313$ , en comparación con el VRS natural, fue unas 50 veces menor en los cornetes nasales y 150 veces menor en los pulmones (4).

El VRS  $\Delta NS2/\Delta 1313/I1314L$  tiene 8 sustituciones de base:

a) **5 sustituciones silenciosas de nucleótidos en los últimos 4 codones del marco de lectura abierto (ORF) del SH.** Diseñada para estabilizar el ADN complementario durante la propagación en bacterias.

b) **Dos sustituciones de nucleótidos con sentido erróneo (missense) en el codón 1314 del ORF que codifica la polimerasa L.** La mutación  $\Delta 1313$  es susceptible de una mutación compensatoria intragénica en el codón 1314 a menos que se establezca por una mutación I1314L (codón ATA a CTG, nt 12 437 a 12 439) (4).

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" 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 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:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
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)	

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): Rescate vírico mediante genética inversa	

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

No hay fragmento de inserción en RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L. El vector utilizado para construir RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L es el genoma A2 del VRS wt en el que las mutaciones anteriores se diseñaron mediante deleciones o sustituciones. No se insertó ADN extraño en el genoma de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L. Por lo tanto, todo lo siguiente **no procede**.

a) Composición del fragmento de inserción:
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor: <ul style="list-style-type: none"> <li>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></li> <li>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></li> <li>- Otros especifíquense):</li> </ul>
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan? <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

**D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)**

No hay fragmento de inserción en RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L. El vector utilizado para construir RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L es el genoma A2 del VRS wt en el que las mutaciones anteriores se diseñaron mediante deleciones o sustituciones. No se insertó ADN extraño en el genoma de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L. Por lo tanto, todo lo siguiente **no procede**.

**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 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):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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 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 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 type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input 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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

Especifíquese:

El VRS es un virus frágil, con envoltura lipídica, sensible a la falta de humedad y con un ciclo de replicación intracitoplasmática. No se replica fuera del huésped y su potencial infeccioso disminuye rápidamente en el ambiente externo.

El VRS puede sobrevivir en fómites (como pañuelos de papel, camas, tableros de mesas y juguetes) hasta durante 6 h (17). Además, el VRS puede sobrevivir en piel contaminada (p. ej., las manos) durante un máximo de 25 minutos (18) (17).

El RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L está altamente atenuado, particularmente en las vías respiratorias altas, en comparación con el VRS A2 wt parental, pero esto no afecta su supervivencia fuera del huésped.

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:

La atenuación del VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L da lugar a títulos máximos mucho más bajos que los del VRS A2 parental. El VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L es capaz de reproducirse de forma eficiente solo en las vías respiratorias superiores, mientras que el virus parental a menudo se propaga a las vías respiratorias inferiores.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

La atenuación del VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L da lugar a títulos mucho más bajos de virus diseminado que el A2 natural (wt), lo que reduce la probabilidad de propagación más allá del huésped inicial.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L es una vacuna experimental viva atenuada diseñada para ser mucho menos patógena que el VRS natural (wt).

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente



La estabilidad genética del inóculo premaestro RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L (P3) se evaluó mediante pases sucesivos en células Vero de SP crecidas sin suero hasta un máximo de cinco veces (pase 8) siempre en condiciones exentas de suero.

El lote de inóculo premaestro (pre-MSL), así como el virus en el pase 8 (5 pases después del inóculo maestro), se secuenciaron mediante secuenciación masiva (HTS) para evaluar la estabilidad genética de RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L y examinar si surgían subpoblaciones de virus mutantes con mutaciones compensatorias durante los pases sucesivos, con un valor de corte del 10 %. Se obtuvo una cobertura de longitud completa del 99,7 % y la secuencia de los virus pre-MSL y P8 se ajustó a la secuencia esperada.

La única mutación fue una única sustitución de nucleótido que se encontró en la posición 14456 del genoma vírico que representa un cambio de una timina (T) a una adenina (A). Esta mutación se encuentra en una región de baja complejidad cerca de un homopolímero de timina y adenina y da como resultado un homopolímero de 6 adeninas consecutivas. La mutación en una región no codificante. No se observaron otros cambios de secuencia en el Pre-MSL en el pase 3 y en el pase 8. Esta mutación T14456A puede haber existido en el clon del virus original seleccionado.

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses evaluaron la estabilidad genética de RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L en niños. La RT-PCR y el análisis de secuencias parciales de aislados de lavado nasal (LN) obtenidos en el pico de excreción de la vacuna de 18 vacunados seronegativos para el VRS confirmaron la presencia de la delección NS2 y las mutaciones Δ1313 e I1314L (5). En resumen, para verificar la presencia y la estabilidad genética de los elementos atenuantes, se obtuvo ARN viral de un único pase del líquido usado para el lavado nasal (LN) en células Vero. La presencia de la delección del gen NS2 se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa, con la que se confirmó la presencia de un amplicón obtenido por RT-PCR de 855 pares de bases que abarcaba la delección. La presencia de la delección del codón 1313 y de la mutación I1314L se confirmó mediante análisis de secuencias de un fragmento de PCR de 758 pares de bases del gen L.

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?		<input 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 II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

No se observaron efectos adversos sistémicos ni locales tras la administración nasal repetida de la vacuna viva atenuada candidata contra el virus respiratorio sincitial en primates no humanos

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

(a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El VRS se puede detectar por la presencia de ácidos nucleicos del virus, por ejemplo, mediante detección genómica por RT-PCR cuantitativa o estándar, o por la presencia de virus con capacidad de replicación en cultivo, por ejemplo mediante análisis de la lisis en placas.

(b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Se desarrolló un análisis cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR) para detectar y cuantificar específicamente el  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L del VRS en muestras de hisopado nasal. El análisis por qRT-PCR se diseñó utilizando el sistema LightCycler Probe de Sigma. Este sistema consta de dos sondas de hibridación que están diseñadas para unirse a la diana con una separación de 1-5 nucleótidos. La sonda 1 (donadora) lleva en el extremo 3' un marcador donador. La sonda 2 (aceptora) lleva en el extremo 5' un marcador aceptor. Durante el paso de hibridación, los oligonucleótidos cebadores para la PCR y las sondas LightCycler se unen a sus regiones blanco específicas, lo que provoca el acercamiento de ambas sondas. Cuando esto sucede, el fluorocromo donador es excitado por el LightCycler y la energía se transfiere al fluorocromo aceptor. La fluorescencia emitida por el aceptor es detectada por el LightCycler a 640 nm. Si las sondas se unen pero no están cerca, no se genera ninguna señal

Las sondas del LightCycler para la qRT-PCR de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L tienen por blanco el sitio de delección del gen NS2 del RSV  $\Delta$ NS2. La sonda 1 se une antes de la delección y la sonda 2, a lo largo del sitio de delección. Aunque los cebadores y las sondas puedan unirse al VRS A2 wt debido a la gran similitud entre secuencias, ambas sondas no se unirían en proximidad suficiente como para generar una señal, ya que el gen NS2 tiene más de 500 nucleótidos de longitud, y por tanto, este método es muy específico. Si las sondas no están muy cerca, como sucede en el caso del VRS natural, no se produce ninguna señal.

Además, el VRS  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L también se puede identificar mediante cultivo vírico a diferentes temperaturas, ya que muestra una sensibilidad a la temperatura moderada a temperaturas elevadas. En este análisis de placas de lisis se evalúa la replicación vírica a diferentes temperaturas (esto es, 34 °C, 36 °C y 38 °C) con el fin de caracterizar el fenotipo termosensible del virus.

## F. Información sobre la liberación

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

Sanofi está desarrollando una vacuna profiláctica viva atenuada, RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L, candidata para prevenir el VRS. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L se administrará por vía intranasal a los sujetos que participen en el estudio de fase III, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, multicéntrico y multinacional para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna contra el virus respiratorio sincitial en lactantes y niños pequeños. Cada participante en el ensayo clínico recibirá 2 dosis de vacuna experimental viva atenuada del virus respiratorio sincitial a una concentración de 6,4 log<sub>10</sub> unidades formadoras de placa (UFP) por dosis en un intervalo de 2 a 3 meses o un placebo. La duración del estudio será de entre 20 a 21 meses para cada participante. Se prevé incluir a un máximo de 5334 sujetos durante este estudio multicéntrico internacional. Aunque la vacuna candidata aborda una necesidad urgente de proteger la salud humana, no se espera ningún beneficio para el medio ambiente.

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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: No procede, el VRS $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L no se encuentra en un hábitat natural aparte de, en un porcentaje limitado, en la población humana.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):  El ensayo clínico se llevará a cabo en los siguientes centros clínicos: <ul style="list-style-type: none"><li>• CHUS – H. Clínica U. de Santiago, Avenida Choupana, s/n, Santiago de Compostela, 15706</li><li>• Hospital HM Puerta del Sur, Avenida Carlos V 70, Móstoles, Madrid</li><li>▪ Hospital Universitario de Navarra, Irunlarrea, 3, Servicio de Farmacia, Ensayos Clínicos, Pamplona, Navarra</li><li>▪ Hospital Quirónsalud Barcelona, Calle Marquesa Vilallonga 22, Servicio de Farmacia, Barcelona</li><li>▪ Instituto Hispalense de Pediatría, C/ Jardín de la isla, nº 6 acceso I.Edif. Expolocal, Sevilla.</li></ul>
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ):  No hay tamaño específico para la liberación, las inmunizaciones se realizarán en salas de exploración separadas
i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ):

ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ):
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>La liberación principal es el momento en el que se administra la vacuna al participante. No se prevé ninguna liberación fuera de las salas de exploración. Las medidas de contención durante la administración de RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L a los sujetos excluirán la liberación de RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L en el medio ambiente. Se utilizará un equipo de protección individual para evitar la exposición a VRS ΔNS2/Δ1313/I1314L al personal médico implicado en la administración del fármaco. Por lo tanto, la probabilidad de que VRS ΔNS2/Δ1313/I1314L se libere en la proximidad de biotopos significativos, áreas protegidas o suministros de agua potable como posibles sitios que podrían verse afectados, es insignificante</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No es relevante</p>

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

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>En el país notificado, se administrará RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L a un máximo de 2700 sujetos que recibirán un máximo de 2 dosis de 6,4 log<sub>10</sub> UFP por dosis</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La inmunización intranasal de los sujetos durará unos minutos.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>En los centros clínicos, se prestará mucha atención para garantizar que RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L esté contenida y que el personal y las zonas no estén expuestas. Después de la administración de la vacuna, las instrucciones de eliminación del dispositivo intranasal utilizado para la administración, son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deseche el dispositivo intranasal utilizado para la administración después de usarlo según el protocolo.</li> <li>• Los productos sanitarios (Dispositivo intranasal) están diseñados para un solo uso. No reutilice el sistema del producto.</li> <li>• Deseche el producto preparado si no se utiliza en las 6 horas posteriores a la preparación.</li> <li>• No congele ni reutilice el producto preparado.</li> </ul> <p>Todos los materiales usados se destruirán en el centro del estudio, en recipientes específicos, al final de cada vacunación.</p>

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

No procede: dado que RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L está preparada para su administración y se administra a sujetos en un entorno clínico, no se prevé que RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L se libere en el entorno.

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 seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna experimental contra el VRS se han evaluado en

7 ensayos clínicos hasta el momento:

**Tabla 1 - Estudios de fase I y II finalizados o en curso**

<u>Promotor (N.º del estudio)</u>	<u>Fase (País)</u>	<u>Grupo de edad</u>	<u>Objetivo (población)</u>	<u>Destinatarios de la vacuna contra el VRS (total en el estudio)</u>	<u>Dosis de la vacuna contra el VRS<sup>1</sup></u>
<u>NIAID (CIR 288)</u>	<u>I (EE. UU.)</u>	<u>4-59 meses</u>	<u>Seguridad e inmunogenicidad (S+ o S-)</u>	<u>15 (22) 30 (45)</u>	<u>1 admin. (5,0 log<sub>10</sub> UFP/dosis) 1 dosis (6,0 log<sub>10</sub> UFP/dosis)</u>
<u>NIAID (IMPAACT 2018 / 38405)</u>	<u>I (EE. UU.)</u>	<u>6-24 meses</u>	<u>Seguridad, inmunogenicidad e infectividad (S-)</u>	<u>25 (62)</u>	<u>2 dosis (6,0 log<sub>10</sub> UFP/dosis)</u>
<u>NIAID (CIR 321*)</u>	<u>Véase IMPAACT 2018 / 38405</u>				
<u>NIAID (IMPAACT 2021 / 38530)</u>	<u>I/II (EE. UU.)</u>	<u>6-25 meses</u>	<u>Seguridad e inmunogenicidad (S-)</u>	<u>40 (160)</u>	<u>2 dosis (6,0 log<sub>10</sub> UFP/dosis)</u>
<u>Sanofi (VAD00001)</u>	<u>I/II (EE. UU. / Chile / Honduras)</u>	<u>6-18 meses</u>	<u>Seguridad, inmunogenicidad, infectividad, búsqueda de dosis (R+ o R-)</u>	<u>155** (259)</u>	<u>1 dosis o 2 dosis (5,6 log<sub>10</sub> UFP/dosis) 1 dosis o 2 dosis (6,2 log<sub>10</sub> UFP/dosis)</u>
<u>Sanofi (VAD00014)</u>	<u>Puerto Rico</u>	<u>6-24 meses</u>	<u>Seguridad, inmunogenicidad, transmisibilidad (R+ o R-)</u>	<u>50 (100)</u>	<u>2 dosis de 6,2 log<sub>10</sub> UFP / dosis</u>
<u>Sanofi (VAD00012)</u>	<u>Japón</u>	<u>6-24 meses</u>	<u>Seguridad e inmunogenicidad</u>	<u>12 (18)</u>	<u>2 dosis de 6,2 log<sub>10</sub> UFP / dosis</u>

Legenda: S+ (seropositivo para VRS); S- (seronegativo para VRS)<sup>2</sup>; R+ (con tratamiento previo para el VRS) R- (sin tratamiento previo para el VRS) \*la parte de IMPAACT 2018, formalizada en el Centro de Investigación de Inmunización (CIR) de la Universidad Johns Hopkins ; \*\*Este es el número previsto, según el diseño del estudio VAD00001; dado que no se ha realizado el desenmascaramiento completo, se desconoce el número final de receptores del MI.

Debido a la limitada excreción del virus atenuado, las cantidades que las personas vacunadas liberarán al ambiente serán insignificantes. Debido a la atenuación, y dado que la mayoría de los seres humanos tienen inmunidad preexistente contra el VRS wt, es improbable que la vacuna RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L cause una infección medible en adultos y niños mayores y si se produjera lo más probable es que fuera asintomática. La recombinación de RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L con el VRS wt es muy poco probable. El VRS es un virus de ARN negativo, no segmentado, para el que la recombinación es generalmente infrecuente o incluso inexistente. Al ser un virus no segmentado, el VRS no puede recombinarse a través de un reordenamiento como los virus de la gripe. En este sentido, es muy improbable que

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L recupere el material genético completo de la deleción del gen NS2 mediante recombinación. La deleción atenuante de sensibilidad a la temperatura del codón 1313 en la polimerasa (L) se estabiliza mediante la sustitución de leucina (L) por isoleucina (I) en el codón 1314.

**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental**

Aparte de la disminución de la patogenicidad y la disminución de la transmisión entre el ser humano huésped, las interacciones de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L con el medio ambiente y el posible impacto en el medio ambiente no son significativamente diferentes a las del VRS parental.

**1. Nombre del organismo diana (si procede)**

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

El RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L es una vacuna viva, atenuada y sensible a la temperatura. Las proteínas virales expresadas, principalmente las codificadas por los genes F y G (21) (22), contienen determinantes antigénicos para la neutralización. Por lo tanto, estas proteínas actúan como inmunógenos y su expresión a través del virus RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L induce una respuesta inmune protectora contra el RSV wt.

Para obtener información sobre liberaciones anteriores de este OMG, consulte la sección A6.

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

Incluso en condiciones de laboratorio, las cepas atenuadas del VSR no causan enfermedades y sólo se replican en niveles bajos en modelos animales como ratones y primates no humanos. Por lo tanto, es poco probable que el RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L pueda infectar y causar enfermedades en mamíferos salvajes.

El único impacto significativo podría ser en los chimpancés, ya que es la única especie, además de los humanos, que se sabe que experimenta la enfermedad por VSR. La atenuación del RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L se estableció inicialmente en



chimpancés, donde la inoculación dio como resultado una infección autolimitada con bajos niveles de diseminación viral, lo que hace improbable que se produzcan ciclos de transmisión adicionales (8).

La consecuencia de la posible supervivencia y diseminación del RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L fuera del huésped es insignificante.

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:

La selección después de la liberación es una función de la estabilidad genética del OMG que se podría ver afectada por dos mecanismos: recombinación homóloga y acumulación de cambios mutacionales debido a la presión de selección. Para obtener información detallada sobre ambos mecanismos, consulte la sección A3C. Los riesgos relacionados con la recombinación entre la cepa vacunal y el RSV natural u otros neumovirus, o con la aparición de mutaciones puntuales en el OMG, son insignificantes.

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

--

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:

La recombinación natural de virus de ARN de sentido negativo, incluido el RSV, en el medio ambiente parece ser extremadamente rara o casi ausente (25). Si se produjera un intercambio genético del OMG al RSV wt, sólo serviría para atenuar el virus wt.

b) De otros organismos al OMG:

En caso de intercambio genético del RSV wt al OMG, la recombinación podría, en el “peor de los casos”, sólo dar como resultado la reversión total del OMG al RSV wt, que circula de forma natural y constante en el medio ambiente.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Las consecuencias de la posible transferencia de genes hacia o desde el OMG son insignificantes, ya que dicha transferencia solo podría ocurrir con el RSV wt, en el peor de los casos, revirtiendo el OMG a wt (ver 7a y 7b anteriores).

**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.)**

--

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

--

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

La función prevista de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L es inducir una respuesta inmunitaria específica al VRS, que se medirá mediante la evaluación de las respuestas inmunitarias contra el VRS.

Además, se hará un seguimiento de los sujetos que participen en el ensayo clínico que utiliza RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L en cuanto a la evaluación clínica (p. ej., exploraciones físicas) y la monitorización de acontecimientos adversos. La presencia de virus en secreciones nasales será monitorizada en estudios fase I/II.

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

Los efectos de los ecosistemas no se supervisarán, ya que RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L no está presente de forma natural en ningún ecosistema

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

Es muy poco probable que la transferencia del material genético del donante de la RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L se transfiera a otros organismos.

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

No procede.

### 5. Duración del seguimiento

No procede.

### 6. Frecuencia del seguimiento

No procede.

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las salas del centro sanitario utilizado para preparar y administrar la vacuna se limpiarán antes y después de la manipulación con un desinfectante estándar activo contra el VRS. Las superficies se descontaminarán y limpiarán después de su uso con un desinfectante activo estándar contra el VRS. Después de la administración de la vacuna, el dispositivo intranasal se desechará y todos los materiales usados se destruirán en el centro, en envases específicos, al final de cada vacunación.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los materiales en contacto con la RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L se considerarán contaminados y todos los residuos (incluidos viales de vacunas, jeringas, cánulas de

acceso a viales y dispositivos nasales) se colocarán en contenedores adecuados para residuos biopeligrosos directamente después de la administración de la vacuna.

La descontaminación de RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L se tratará como cualquier otro virus con envoltura. Se contempla la descontaminación por calor o sustancias químicas (lejía, etanol/alcohol isopropílico, detergentes). Se ha demostrado que unos minutos a 100 °C o en contacto con sustancias químicas logran una descontaminación completa. Por tanto, la esterilización en autoclave o la incineración, que son procesos frecuentes de descontaminación, son totalmente aplicables a la vacuna RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L.

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

Los residuos producidos son:

- Vial que contiene la vacuna sobrante
- Jeringas
- Cánulas de acceso al vial
- Dispositivo
- Cualquier otro material fungible directamente en contacto con la vacuna

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los equipos, suministros, incluidos los guantes y recipientes en contacto con el RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L, se manipularán y eliminarán directamente en contenedores adecuados para residuos biopeligrosos.

El auxiliar de investigación clínica (CRA) controlará las cajas semivacías o parcialmente utilizadas. En ese caso, se conservarán en el centro clínico en un lugar protegido y bien identificadas, y se destruirán en el propio centro después del control por parte del CRA al finalizar el tratamiento de cada cohorte como residuos biopeligrosos. La destrucción se documentará en el centro clínico.

Si no es posible la destrucción en el centro, los viales se devolverán para su destrucción al promotor o a un proveedor externo, cuando proceda, a temperatura ambiente, junto con el documento correspondiente proporcionado por el CRA.

Antes de la devolución de los productos no utilizados e inutilizables (caducados, con interrupción de la cadena de frío), el personal responsable del centro rendirá cuentas de toda la vacuna del estudio y el CRA controlará el recuento del producto mediante el documento de dispensación y balance del medicamento en investigación.

## 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

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L tiene la misma estructura y propiedades físicas que el VRS parental, que es un virus frágil, con envoltura lipídica, sensible a la falta de humedad, y con un ciclo de replicación intracitoplasmática. Como todos los virus con envoltura, el VRS es sensible a detergentes y disolventes. Al igual que todos los virus, el VRS no se replica ni sobrevive fuera de la célula huésped y es sensible al calor y a la radiación ultravioleta. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L, al igual que el VRS

parental, es sensible a desinfectantes frecuentes como el etanol al 70 %, a varios detergentes como el desoxicolato sódico al 0,1 %, el dodecilsulfato sódico y el Triton X-100, así como al hipoclorito sódico al 1 %, al formaldehído (formol al 5 %), al glutaraldehído al 2 % y al yodo al 1 %, y se inactiva por calor.

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

Véase la sección 1.

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

Véase la sección 1.

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

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L es una vacuna desarrollada para proteger a los seres humanos frente a la infección por el VRS.

Los datos de los ensayos clínicos de fase I indican que RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L fue bien tolerada, con tasas de síntomas de las vías respiratorias altas similares a las del placebo y sin incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores en los vacunados.

Sanofi Pasteur Inc. continuará monitorizando el perfil de seguridad de la vacuna RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L durante futuros ensayos clínicos y después de la comercialización del producto de la siguiente forma:

- Monitorización intensiva del perfil de seguridad en los vacunados durante los ensayos clínicos.
- Prácticas convencionales de farmacovigilancia que permiten contar con una visión continua, completa y global del perfil de seguridad posterior a la autorización.

### Lista de referencias:

1. **Chare ER, Gould EA, Holmes EC.** Phylogenetic analysis reveals a low rate of homologous recombination in negative-sense RNA viruses. *J. Gen. Virol.* 2003, 84, 2691–2703.
2. **Spann KM, Collins PL, Teng MN.** Genetic recombination during coinfection of two mutants of human respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 2003, 77, 11201–11211.
3. **Peck KM, Lauring AS.** Complexities of Viral Mutation Rates. *J Virol.* 2018 Jun 29 and 92(14):e01031-17.
4. **Luongo C, et al.** Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature. . Vol. *J Virol.* 2013 Feb; 87(4): 1985–1996.
5. **Karron RA, Luongo C, Mateo JS, et al.** Safety and Immunogenicity of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L in RSV-Seronegative Children. *J Infect Dis.* 2020 Jun 16;222(1):82-91.
6. **Cunningham, C. K., Karron, R. A., Muresan, P, et al.** International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) 2018 Study Team (2022). Evaluation of Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L and RSV/276 in RSV-Seronegative Children. . *The Journal of infectious diseases,* 226(12), 2069–2078.
7. **EA., Simoes.** Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999;354(9181):847-52. 10.1016/S0140-6736(99)80040-3.
8. **Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al.** Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545-55. 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
9. **Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al.** Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-59. 10.1056/NEJMoa043951.
10. **Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, et al.** The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *J Clin Virol.* 2014;61(2):181-8. 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
11. **Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al.** Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One.* 2013;8(2):e54445.
12. **Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, et al.** Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection Regional Centers. *J Infect Dis.* 2013;208(Suppl 3):S246-54. 10.1093/infdis/jit515.
13. **2000/54/EC, Directive.** on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work. [Online] September 18, 2000. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:262:0021:0045:EN:PDF>.
14. **Greenough A, Cox S, Alexander J, et al.** . Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2001;85(6):463-8. doi: 10.1136/adc.85.6.463.
15. **Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, et al.** Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol.* 1973;98(4):289–300. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121558.

16. **HC., Meissner.** Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S40-4. doi: 10.1097/01.inf.0000053884.21238.13.
17. **Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM** *J Infect Dis.* 1980 Jan y 141(1):98-102. *J Infect Dis.* 1980 Jan; 141(1):98-102.
18. **Drysdale SB, Green CA, Sande CJ.** Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* 2016 April; 3 (2): 63–71.
19. **Spann K, Tran K, Chi B, et al.** Suppression of the Induction of Alpha, Beta, and Gamma Interferons by the NS1 and NS2 Proteins of Human Respiratory Syncytial Virus in Human Epithelial Cells and Macrophages. *Journal of Virology.* 2004;78(8):4363-4369.
20. **Wright P, Karron R, Madhi S, et al.** The Interferon Antagonist NS2 Protein of Respiratory Syncytial Virus Is an Important Virulence Determinant for Humans. *The Journal of Infectious Diseases.* 2006;193(4):573-581.
21. **Cortjens B et al. 2017.** Broadly Reactive Anti-Respiratory Syncytial Virus G Antibodies from Exposed Individuals Effectively Inhibit Infection of Primary Airway Epithelial Cells. *Journal of Virology* 91, e02357-02316.
22. **Ngwuta JO et al. 2015.** Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Science Translational Medicine* 7, 309ra162.
23. **Karron RA, Luongo C, Mateo JS, Wanionek K, Collins PL, Buchholz UJ.** Safety and Immunogenicity of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L in RSV-Seronegative Children. *J Infect Dis.* 2020 Jun 16;222(1):82-91.
24. **Evaluating the Infectivity, Safety, and Immunogenicity of Recombinant Live-Attenuated RSV Vaccines RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L or RSV 276 in RSV-Seronegative Infants 6 to 24 Months of Age.** *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03227029.* [En línea] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03227029?view=results>.
25. **Study of a Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Infants and Toddlers (VAD00001).** *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04491877.* [En línea] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04491877>.