

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/24/07
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	19/02/2024
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de uniformidad entre lotes, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de V181 (vacuna tetravalente frente al dengue rDENVΔ30 [microbios vivos atenuados]) en adultos sanos de 18 a 50 años
e) Período propuesto para la liberación:	Desde noviembre de 2024 hasta mayo de 2025.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Merck, Sharp & Dohme de España, S.A Josefa Valcárcel, 38, 28027, Madrid, España Representante local de los laboratorios Merck Sharp & Dohme LLC 126 East Lincoln Avenue P.O. Box 2000 Rahway, NJ 07065 USA
-------------------------------------	--

3. Definición del OMG

A continuación, se detalla la nomenclatura de términos usada en toda la documentación adjunta:

Organismo Donante: el/los organismos de los cuales procede el gen o secuencia que se inserta en el organismo receptor. En este OMG el donante es DENV2 (del cual derivan los genes que codifican para las proteínas pre-M y E de rDENV2/4Δ30(ME)).

Organismo Receptor: es el organismo que recibe la información genética. En este caso son las cepas DENV1, DENV3 y DENV4 del virus del Dengue.

Organismo Parental: el organismo de donde se deriva el esqueleto del vector. En este caso los organismos receptores y parental son los mismos; las cepas DENV1, DENV3 y DENV4 del virus del Dengue

a) Indíquese si el OMG es:

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

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)

Familia: Flaviviridae

Género: Flavivirus

Especie: virus del dengue (DENV)

ithSerotipos: DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4.

El presente OMG, denominado V181, está compuesto por los 4 serotipos del virus del dengue atenuados (rDENV1 Δ 30, rDENV2/4 Δ 30(ME), rDENV3 Δ 30/31 y rDENV4 Δ 30). Cada cepa monovalente del virus incluye una modificación genética del genoma del dengue que consiste en una deleción de 30 nucleótidos en la región no codificante 3' (Δ 30).

El componente DENV3 tiene una deleción adicional de 31 nucleótidos en la región no codificante 3' (Δ 30/31).

rDENV2/4 Δ 30(ME) es un virus quimérico con los genes que codifican para las proteínas pre-M y E de DENV2 insertados en un esqueleto de rDENV4 Δ 30 atenuado en el que, además de la deleción de 30 nucleótidos en la región no codificante 3', se han eliminado los genes que codifican para las proteínas pre-M y E de DENV4. Las proteínas codificadas por los genes pre-M y E de DENV2 se expresan en la superficie del virus y son responsables de la unión al receptor de la célula huésped. La proteína E también actúa como inmunógeno principal del virus de la vacuna.

Los virus de la vacuna V181 están atenuados en cuanto a su patogenicidad en las poblaciones diana y demuestran una replicación reducida, lo que da lugar a niveles muy bajos de viremia en seres humanos.

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

El virus del dengue es un virus estable en la naturaleza. Los virus ARN de cada positiva distintos de los picornavirus, coronavirus, togavirus y norovirus no se recombinan de forma eficaz. En las diferentes especies de flavivirus transmitidos por artrópodos, las diferentes frecuencias de recombinación observables en la naturaleza son atribuibles a diferencias en el mecanismo de vectorización por garrapatas y mosquitos y a diferencias en la ecología tanto del huésped como del vector {04RHB3}. Estudios sobre la recombinación intratipo entre flavivirus que se produjo a escala evolutiva en la naturaleza demostraron que la recombinación en cultivo celular era escasa o nula {04T0H9}, y que la sustitución de proteínas de la envoltura heterólogas en un esqueleto de flavivirus daba lugar a virus con propiedades de atenuación que coincidían con las de un vector viral de vacunación atenuado {07WZQN}. La recombinación intertipo se produce con una frecuencia 100 veces inferior a la recombinación intratipo {07WZLF}.

La atenuación de los 4 componentes virales de V181 es impulsada por la delección de 30 nucleótidos en la región no codificante 3' ($\Delta 30$) de cada genoma del virus del dengue.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) {05C0FR}, en sus directrices sobre vacunas de virus vivos, atenuados y tetravalente contra el dengue, afirma que una posible reversión se basa en la estabilidad de la mutación o mutaciones atenuantes, el número de mutaciones atenuantes y la naturaleza de estas. Las mutaciones atenuantes derivadas de las delecciones de segmentos de ARN suelen ser más estables frente a la reversión que las atenuaciones basadas en mutaciones de un solo nucleótido. Como las delecciones $\Delta 30$ codificadas en los genomas virales y que dan lugar a la atenuación de cada uno de los componentes virales del OMG son un segmento grande y no una mutación puntual única, el riesgo de reversión es bajo.

Además, debido a la presencia de la delección $\Delta 30$ en todos los componentes, la reversión a un fenotipo de tipo salvaje a través de un evento de recombinación también es poco probable y requeriría la coinfección con dengue de tipo salvaje. Dado que el dengue de tipo salvaje no suele estar presente en regiones no tropicales como Estados Unidos (EE. UU.) y Europa, la probabilidad de coinfección de dengue de tipo salvaje en el momento de la vacunación es muy baja. Además, incluso en las regiones en las que está presente la cepa salvaje del virus del dengue, la coinfección tendría que producirse en un corto periodo de tiempo (hasta 3 días desde el momento de la vacunación) en los individuos vacunados, lo que es muy improbable.

Los virus de la vacuna V181 están atenuados en cuanto a su patogenicidad en las poblaciones diana y demuestran una replicación reducida. La recombinación entre una cepa vacunal y un virus de tipo salvaje, en caso de producirse, no debería dar lugar a un virus más virulento que el propio virus de tipo salvaje {04RHB3}.

La probabilidad de recombinación no homóloga, como entre V181 y otro virus ARN no relacionado, es considerablemente inferior que la probabilidad de recombinación homóloga entre virus relacionados. El mecanismo de recombinación no homóloga consiste en una fragmentación-uniión o en una uniión de fragmentos de ARN, que generalmente se produce sin replicación ni necesidad de la ARN polimerasa viral. Las recombinaciones no homólogas raramente son detectadas, principalmente porque son

deletéreas. Se ha demostrado que son un suceso relativamente raro, incluso en condiciones experimentales forzadas {04RH9W}.

Para verificar la estabilidad genética, MSD (Merck Sharp & Dohme) realizó una secuenciación de alto rendimiento basada en Illumina de las semillas del virus maestro, las semillas del virus de trabajo y los graneles clínicos (o cosechas de producción) fabricados hasta la fecha. El análisis de la secuencia incluye la confirmación de la secuencia consenso de longitud completa y la evaluación de variantes menores de un solo nucleótido.

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

No

En caso afirmativo, indique el código del país: [FI](#), [FR](#)

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: [Finlandia](#), [Alemania](#)
- Número de la notificación: [B/DE/22/PEI4743](#)

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: [Brasil \(estudio V181-002\)](#), [Australia \(estudio V181-003\)](#), [Canadá \(estudio V181-003\)](#), [Israel \(estudio V181-003\)](#), [Taiwán \(estudio V181-003\)](#), [Estados Unidos \(estudios V81-001 y V181-003\)](#).
- Número de la notificación: [N/A](#)

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

El dengue es una enfermedad vírica transmitida por la picadura de mosquitos hembra, principalmente de la especie *Aedes aegypti*. También puede ser transmitido por exposición directa a la sangre o hemoderivados {03RK03}. Los huéspedes del virus se limitan principalmente a seres humanos y simios, pero solo las personas presentan una enfermedad sintomática manifiesta.

V181 tiene una gama de huéspedes igualmente limitada (simios y seres humanos), pero los estudios realizados por los *National Institutes of Health* (NIH) indican que los virus atenuados que contiene V181 no se transmiten de una persona a otra a través de los mosquitos. Los estudios experimentales de infección y transmisión en los que se utilizaron virus vacunales y mosquitos vectores han demostrado que el

título máximo de virus de todas las cepas de virus vivos atenuados de la vacuna contra el dengue V181 analizadas hasta ahora en personas estuvo al menos 100 veces por debajo del nivel de viremia necesario para la transmisión a los mosquitos {04QYLH}. Además, para que el virus de la vacuna se transmita de una persona a otra tendría que producirse la siguiente sucesión de eventos:

- 1) El sujeto tendría que presentar viremia con un título máximo de virus superior a 10^5 unidades formadoras de placas (UFP)/ml.
- 2) El sujeto virémico tendría que ser picado entonces por un mosquito vector viable en el momento de viremia máxima.
- 3) Este mosquito tendría que vivir durante un período de 10-14 días después de la picadura para ser infeccioso para el virus de la vacuna.
- 4) El mismo mosquito tendría que picar a otra persona.

Por consiguiente, el riesgo de que el OMG V181 se transmita de poblaciones vacunadas a no vacunadas es muy bajo.

La liberación del OMG tendrá lugar durante el transcurso del estudio clínico, donde la administración de la vacuna ocurrirá en un centro hospitalario. El personal del estudio clínico será entrenado en la preparación, administración y limpieza de residuos del OMG para minimizar la diseminación y transmisión accidental.

V181 es un virus encapsulado. Se sabe que estos virus se inactivan fácilmente mediante la limpieza y desinfección rutinarias de las superficies. La envoltura lipídica puede destruirse fácilmente con alcoholes y se dispone de una gran variedad de desinfectantes comerciales que se ha comprobado que inactivan estos virus.

Rara vez se ha comunicado que la infección por el virus del dengue salvaje cause la diseminación del virus en saliva y orina {07X3TC}; aunque no se dispone de datos específicos sobre la diseminación de V181 en saliva, orina o heces, se espera que sea insignificante dado el menor nivel de viremia inducido por V181 en comparación con la infección por el virus del dengue salvaje. Además, estas vías no están implicadas como fuente ambiental de diseminación del dengue. Incluso en caso de diseminación accidental del OMG en las aguas residuales, no cabe esperar su establecimiento en dicho sistema debido a los bajos volúmenes liberados y a la destrucción del OMG con las técnicas de tratamiento de las aguas residuales (p. ej., temperatura, cloración, etc.).

Además, la exposición de especies no hospedadoras, si se produjera en el improbable caso de diseminación de V181, no se vería afectada y puede descartarse la transferencia génica horizontal a bacterias. V181 es un virus ARN y es improbable que contenga secuencias homólogas con bacterias que permitan dicha transferencia.

En conclusión, MSD considera que, teniendo en cuenta todos los detalles de este OMG, no supone un riesgo para el medio ambiente y puede liberarse para uso en ensayos clínicos.

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):
ii) Género: Flavivirus
iii) Especie: Virus del dengue (DENV)
iv) Subespecie:
v) Cepa: <ul style="list-style-type: none">- Serotipo DENV1 (Western Pacific)- Serotipo DENV3 (Slemen 78)- Serotipo DENV4 (Dominica/81 cepa 814669)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Dengue

3. Distribución geográfica del organismo

El dengue está muy extendido en los trópicos y en las regiones subtropicales, donde los mosquitos del género *Aedes*, el vector de transmisión del dengue, son endémicos. La propagación del dengue está influida por las condiciones locales y aumenta con las precipitaciones, la temperatura, la humedad relativa y una rápida urbanización no planificada. El virus no es endémico en la Unión Europea (UE), pero se conocen casos de viajeros que han visitado los trópicos, incluidos territorios de países de la UE, y han regresado a la UE con la infección.

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:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí

No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinareos de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense):	
El virus del dengue no se encuentra en el ecosistema natural fuera de su huésped natural (humanos y simios) y de su vector de transmisión (mosquitos del género <i>Aedes</i>).	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: no aplica	

5. a) Técnicas de detección

Los serotipos del virus del dengue se detectan mediante análisis de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) validados.

5. b) Técnicas de identificación

Los análisis de RT-PCR validados son específicos para cada uno de los 4 serotipos del dengue. Los análisis pueden identificar el serotipo presente en una muestra y si se trata de una cepa salvaje o una cepa vacunal.

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:	
La Directiva 2000/54/UE del Parlamento Europeo y del Consejo clasifica el virus del dengue como patógeno para el hombre del grupo de riesgo 3. El grupo 3 comprende a los agentes que pueden causar una enfermedad en el ser humano y suponen un grave peligro para los trabajadores; existe el riesgo de que se propaguen en la colectividad, aunque es posible prevenir o tratar la aparición de las enfermedades.	

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"/>
<p>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.</p> <p>El virus del dengue es transmitido principalmente por mosquitos hembra del género <i>Aedes</i> (principalmente la especie <i>A. aegypti</i>), que pican durante el día y suelen encontrarse en entornos urbanos. Otras especies del género <i>Aedes</i> (incluyendo <i>A. albopictus</i>, <i>A. polynesiensis</i> y <i>A. scutellaris</i>) tienen una capacidad limitada para actuar como vectores del virus. El virus del dengue también se puede transmitir directamente a través de la sangre o productos sanguíneos.</p> <p>El rango de huéspedes del virus del dengue se limita principalmente a humanos y simios. De las especies que pueden infectarse con el virus del dengue, la enfermedad sintomática manifiesta y las consecuencias graves de la infección se limitan a los humanos.</p>	

8. Información sobre reproducción

<p>a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:</p> <p>El virus del dengue solo tiene capacidad replicativa dentro las especies que infecta. Las personas son infecciosas para los mosquitos durante unos pocos días antes y después del periodo febril y los mosquitos comienzan a ser infecciosos para las personas 8-12 días después de su propia infección.</p>	
<p>b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: no aplica. El organismo receptor no se genera en el ecosistema en el que va a ser liberado.</p>	
<p>c) Modo de reproducción</p> <p style="text-align: center;">Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/></p>	
<p>d) Factores que afectan a la reproducción:</p> <p>La temperatura puede afectar al tiempo de reproducción dentro del mosquito. La carga global del dengue puede estar relacionada con la abundancia y la densidad del mosquito vector, así como con el tamaño de la población y la densidad de la comunidad en la que residen los huéspedes definitivos (es decir, los seres humanos) {03RK0R}.</p>	

9. Capacidad de supervivencia

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p>	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>

- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

El virus del dengue no forma estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El dengue es un virus con envoltura. Se sabe que estos virus se inactivan fácilmente mediante la limpieza y desinfección rutinarias de las superficies. Su envoltura lipídica es fácilmente destruida por los alcoholes. La lejía y los desinfectantes fenólicos y a base de amonio cuaternario inactivarán el virus. El virus es estable en sangre seca durante un máximo de 9 semanas a temperatura ambiente.

10. a) Vías de diseminación

Los mosquitos son el vector de transmisión de una persona a otra. Existen indicios de la posibilidad de transmisión vertical materna (de una madre embarazada a su hijo). Aunque las tasas de transmisión vertical parecen bajas, el riesgo de transmisión vertical parece estar relacionado con el momento en que se produce la infección por dengue durante el embarazo (WHO, 2023). Existen casos raros de transmisión por pinchazo con aguja en la asistencia de pacientes y en accidentes de laboratorio, transfusiones de sangre, trasplantes de médula ósea o trasplantes de órganos.

Rara vez se ha comunicado que la infección por el virus del dengue salvaje cause la diseminación del virus en saliva y orina {07X3TC}.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La diseminación del dengue está relacionada directamente con la presencia y densidad de mosquitos que pueden transmitir el virus. La carga global del dengue puede estar relacionada con la abundancia y la densidad del mosquito vector, así como con el tamaño de la población y la densidad de la comunidad en la que residen los huéspedes definitivos (es decir, los seres humanos) {03RK0R}.

El virus del dengue puede experimentar dos ciclos diferentes de transmisión y amplificación: selvático y urbano. En el ciclo selvático, el virus sufre rondas de infección, amplificación y reinfección entre primates no humanos y mosquitos. Se cree que los mosquitos infectados migran después del entorno selvático e inician el ciclo urbano, en el que se producen los ciclos de infección, amplificación y reinfección entre los seres humanos y los mosquitos {03RHGW}.

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 han notificado liberaciones previas del OMG o precursores en España.

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

El resultado esperado de las modificaciones genéticas realizadas es obtener las cuatro cepas del virus del dengue atenuadas, de forma que su replicación esté reducida y den lugar a niveles bajos de viremia en seres humanos, pero con capacidad de expresión antigénica y de activar una respuesta inmune específica a cada una de las 4 cepas del virus del dengue.

El OMG V181 está formado por 4 componentes: rDENV1 Δ 30, rDENV2/4 Δ 30(ME), rDENV3 Δ 30/31 y rDENV4 Δ 30.

Cada cepa monovalente del virus incluye una modificación genética del genoma del dengue que consiste en una delección de 30 nucleótidos en la región no codificante 3' (Δ 30). Estos 30 nucleótidos están involucrados en la formación de estructuras de bucle en horquilla. La delección de estas estructuras de bucle en horquilla resulta en la reducción de la replicación viral y, por tanto, la atenuación del virus {04QYLH}.

rDENV1 Δ 30, rDENV3 Δ 30/31 y rDENV4 Δ 30 son genomas homotípicos de longitud completa. El componente DENV3 tiene una delección adicional de 31 nucleótidos en la región no codificante 3' (Δ 30/31), involucrados también en la formación de estructuras de bucle en horquilla, cuya delección resulta en la reducción de la replicación viral {05BZ22}.

rDENV2/4 Δ 30(ME) es un virus quimérico con los genes que codifican para las proteínas pre-M y E de DENV2 insertados en un esqueleto de rDENV4 Δ 30 atenuado en el que, además de la delección de 30 nucleótidos en la región no codificante 3', se han eliminado los genes que codifican para las proteínas pre-M y E de DENV4.

Las proteínas codificadas por los genes pre-M y E de DENV2 se expresan en la superficie del virus y son responsables de la unión al receptor de la célula huésped. La proteína E también actúa como inmunógeno principal del virus de la vacuna.

Las 4 cepas se han caracterizado completamente y su atenuación se ha confirmado mediante ensayos in vitro e in vivo {07WTYT}.

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

No aplica

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 (especifiquense):	
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, (especifiquense)	
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?

No aplica

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 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:

No hay ningún fragmento de inserción en los componentes rDENV1 Δ 30, rDENV3 Δ 30/31 y rDENV4 Δ 30 de V181.

En cuanto al componente rDENV2/4 Δ 30(ME) de V181, se toman los genes de las proteínas pre-M y E de DENV2 y se insertan en el esqueleto de rDENV4 Δ 30, en el que además han sido eliminados los genes de las proteínas pre-M y E homólogos.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

En el componente rDENV2/4 Δ 30(ME) de V181, el fragmento de inserción conformado por los genes de las proteínas pre-M y E procede de DENV2.

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

Las proteínas codificadas por los genes pre-M y E de DENV2 se expresan en la superficie del virus y son responsables de la unión al receptor de la célula huésped. La proteína E también actúa como inmunógeno principal del virus de la vacuna.

En estudios no clínicos, la delección de 30 nucleótidos en la región no codificante 3' ($\Delta 30$) del genoma de la cepa DENV2 no daba lugar a un componente lo suficientemente atenuado. Por este motivo, se diseñó el componente quimérico rDENV2/4 $\Delta 30$ (ME). Se utilizó el esqueleto de rDENV4 $\Delta 30$ (serotipo DENV4 atenuado) y sobre este se eliminaron los genes de las proteínas pre-M y E. Se insertaron en su lugar los genes pre-M y E homólogos de DENV2. De esta forma, se consiguió obtener un componente atenuado con capacidad de inmunogenicidad frente a la cepa DENV2.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): integrado en el genoma viral de DENV4

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)

Esta sección aplica únicamente a rDENV2/4Δ30(ME).

Tener en cuenta la definición de donante para este OMG:

Organismo Donante: el/los organismos de los cuales procede el gen o secuencia que se inserta en el organismo receptor. En este OMG el donante es DENV2 (del cual derivan los genes que codifican para las proteínas pre-M y E de rDENV2/4Δ30(ME)).

1. Indíquese si 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 completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Flavivirus
iv) Especie: virus del dengue (DENV)
v) Subespecie:
vi) Cepa: serotipo DENV2 (New Guinea)
vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: dengue

3. ¿Es el organismo 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, especifíquese		
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) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input checked="" 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:		
<p>Las proteínas codificadas por los genes pre-M y E de DENV2 se expresan en la superficie del virus y son responsables de la unión al receptor de la célula huésped. La proteína E también actúa como inmunógeno principal del virus de la vacuna.</p> <p>El rango de huéspedes de DENV2 se limita principalmente a humanos y simios. La enfermedad sintomática manifiesta y las consecuencias graves de la infección se limitan a los humanos.</p>		

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	
<p>La Directiva 2000/54/UE del Parlamento Europeo y del Consejo clasifica el virus del dengue como patógeno para el hombre del grupo de riesgo 3. El grupo 3 comprende a los agentes que pueden causar una enfermedad en el ser humano y suponen un grave peligro para los trabajadores; existe el riesgo de que se propaguen en la colectividad, aunque es posible prevenir o tratar la aparición de las enfermedades.</p>	

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

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

Se ha observado recombinación entre flavivirus, por lo que es posible que se produzca entre DENV2 y DENV4 en caso de coinfección.

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Se espera que el perfil biológico del OMG V181, incluyendo el rango de huéspedes, la especificidad del huésped y el tropismo tisular o celular, sea idéntico al del virus salvaje, con la excepción de que los virus que componen el V181 se replican de forma menos eficiente en seres humanos y mosquitos en comparación con las cepas de virus salvajes, dando lugar a un fenotipo atenuado.</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>Las cepas víricas del OMG V181 están atenuadas debido a la reducción de la capacidad replicativa, asociada a la delección $\Delta 30$ o $\Delta 30/31$ en el genoma viral.</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p> <p>Las cepas víricas del OMG V181 están atenuadas debido a la reducción de la capacidad replicativa, asociada a la delección $\Delta 30$ o $\Delta 30/31$ en el genoma viral. La viremia está reducida en los seres humanos, al igual que la infectividad en los mosquitos y las estirpes celulares de mosquitos. Esto hace que el riesgo de diseminación sea muy reducido.</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p>

Especifíquese:

El OMG V181 está atenuado de forma que el nivel de viremia inducido es menor en comparación con la infección por el virus del dengue salvaje. El OMG se tolera bien, con manifestaciones clínicas mínimas en los ensayos preclínicos y clínicos. Los resultados del ensayo clínico de fase I con V181 realizado por MSD muestran que el OMG fue bien tolerado y los acontecimientos adversos fueron en general leves o moderados. Ensayos clínicos realizados por los NIH y el Instituto Butantan de Brasil mostraron que sus vacunas tetravalentes compuestas por virus atenuados, altamente similares a V181 fueron bien toleradas.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Ver sección A.3.(c)

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"/>
<p>El OMG no es considerado patógeno o nocivo para los seres humanos o a los organismos no diana, al ser atenuado. Los resultados del ensayo clínico de fase I con V181 realizado por MSD muestran que el OMG fue bien tolerado y los acontecimientos adversos fueron en general leves o moderados. Ensayos clínicos realizados por los NIH y Butantan mostraron que sus vacunas tetravalentes compuestas por virus atenuados, altamente similares a V181 fueron bien toleradas.</p> <p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <input type="checkbox"/></p> <p>animales <input type="checkbox"/></p> <p>plantas <input type="checkbox"/></p> <p>otros <input type="checkbox"/></p>		

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

Para obtener información relevante especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo IIIA, sección II, consultar secciones B.7.b) y D.3.b).

Los virus que componen el OMG V181 se replican con menor eficacia y son menos patógenos que las cepas parentales. Mientras que la infección por el virus del dengue de tipo salvaje se asocia con fiebre, dolor de cabeza, dolores corporales, erupción cutánea y otros síntomas, los virus de la vacuna V181 han demostrado muy pocas manifestaciones clínicas en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. Los principales efectos adversos que se produjeron con mayor frecuencia en los vacunados en comparación con los receptores de placebo fueron una erupción cutánea leve transitoria, mialgia de leve a moderada, cefalea y fatiga, y una leve leucopenia transitoria ocasional, que se resolvieron espontáneamente o se trataron con facilidad.

No se conocen efectos tóxicos o alergénicos de la exposición de personas o animales al OMG V181.

El bajo nivel de replicación viral de las cepas atenuadas y la falta de infectividad para los mosquitos hacen que el riesgo de diseminación sea insignificante, ya que ese es el mecanismo clave de propagación del dengue.

Aunque no se dispone de datos específicos sobre la eliminación de V181 en la saliva, orina o las heces, se espera que sea insignificante dado el menor nivel de viremia inducido por el V181 en comparación con la infección por dengue de tipo salvaje. Además, estas vías no están implicadas como fuente ambiental de propagación del dengue. Incluso en caso de vertido accidental del OMG en aguas residuales, no es de esperar que se establezcan OMG en dicho sistema debido a los bajos volúmenes de vertidos y a la destrucción de los OMG por técnicas de tratamiento de aguas residuales (por ejemplo: temperatura, cloración, etc.).

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Los componentes de V181 se detectan mediante análisis de RT-PCR validados.

Se realizan dos reacciones de RT-PCR, que permiten detectar la presencia de cepas salvajes o vacunales del virus del dengue. Una de las reacciones de RT-PCR permite detectar selectivamente todas las cepas del virus salvaje, independientemente de su serotipo. La otra reacción de RT-PCR permite detectar los 4 serotipos vacunales que conforman el OMG.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Los análisis de RT-PCR específicos de serotipo permiten identificar el serotipo presente en la muestra y si se trata de una cepa salvaje o una cepa vacunal (es decir, un componente del OMG).

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de la liberación es la evaluación de la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad del OMG V181 (vacuna tetravalente frente al dengue rDENVΔ30 [microbios vivos atenuados]) en un ensayo clínico en fase III en pacientes adultos de 18 a 50 años.

El OMG se liberará bajo la responsabilidad de los investigadores principales como parte de un ensayo clínico internacional y multicéntrico. La liberación del OMG contempla la administración del OMG por vía subcutánea mediante inyección a los sujetos del estudio. La liberación tendrá lugar en los hospitales designados, en instalaciones clínicas específicas dentro de los centros acondicionadas para realizar el estudio. La liberación será realizada por personal dedicado a esta tarea y debidamente entrenado para manipular el OMG. MSD es responsable de proporcionar instrucciones detalladas sobre cómo prevenir la contaminación por la vacuna a todo el personal involucrado en el manejo del producto.

No se esperan beneficios medioambientales tras la liberación del OMG en el ensayo clínico.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El virus del dengue no es endémico en la UE, pero se conocen casos de viajeros que han visitado los trópicos y han regresado a la UE con la infección. El dengue está muy extendido en los trópicos y en las regiones subtropicales, con variaciones locales del riesgo influidas por las precipitaciones, la temperatura, la humedad relativa y una rápida urbanización no planificada. El principal vector, <i>Aedes aegypti</i>, no es endémico en Europa. <i>Aedes albopictus</i> está establecido en el sur de Europa, pero es poco frecuente en España (ECDC, 2023).</p>	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>El OMG se administrará durante el ensayo clínico propuesto en los siguientes centros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospital Universitario Vall d'Hebron: Pº Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035. - Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS): Travesía da Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela (A Coruña). - Hospital Universitario La Princesa: Diego de León 62, 28006 Madrid.
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> i) lugar real de la liberación (m²): no se requiere un área específica de liberación. La liberación del OMG se realizará en hospitales del Sistema Nacional de Salud, en instalaciones adecuadas para el manejo del OMG en cada una de las instituciones clínicas designadas. ii) área de liberación más amplia (m²): no se prevé la necesidad de un área de liberación más amplia.
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: no es aplicable debido a que la liberación ocurrirá durante el ensayo clínico en instalaciones clínicas específicas.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: no es aplicable debido a que la liberación ocurrirá durante el ensayo clínico en instalaciones clínicas específicas.</p>

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: en términos de liberación total del OMG, se debe considerar el número de sujetos en los grupos de tratamiento con el OMG</p>
--

y la dosis administrada, por lo que la cantidad total liberada sería de aproximadamente entre 15 y 25 ml.

b. **Duración de la operación:** la duración de la liberación del OMG engloba desde la vacunación al primer paciente hasta la vacunación al último paciente. Cada paciente participará en el estudio 6 meses desde la firma del consentimiento informado hasta el último contacto. La duración de la fase de vacunación del ensayo clínico V181-008 será de aproximadamente 6 meses. Está previsto que en España comience en noviembre de 2024 y dure hasta la fecha de la vacunación del último paciente incluido en el ensayo, en mayo de 2025. Con el seguimiento de seguridad, la duración total del estudio será de 11 meses, y terminará en octubre/noviembre 2025.

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

El OMG será empleado únicamente para uso clínico según lo indicado en el protocolo del ensayo. El OMG será entregado a los centros en envases sellados, correctamente etiquetados y envasados. El acceso al producto estará restringido sólo a personal autorizado. El personal que manipule el OMG y las muestra que puedan contener el OMG deberá llevar guantes

La preparación y administración del producto se realizará por personal debidamente entrando, bajo la responsabilidad del investigador principal y según el protocolo del estudio y Buenas Prácticas Clínicas (GCP). La ruta de administración seleccionada (subcutánea) minimizará la diseminación potencial del OMG desde el paciente.

Para reducir al mínimo la diseminación del OMG después de la vacunación, el lugar de inyección se cubrirá con un apósito adecuado (p. ej., un apósito adhesivo o gasa y esparadrapo) que proporcione una barrera física que proteja del contacto directo. El apósito podrá retirarse cuando no haya fugas visibles de líquido 30 minutos después de la vacunación. Los viales de la vacuna vacíos y usados, los apósitos y las jeringas usadas se desecharán en un recipiente de residuos biopeligrosos de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro.

Existen informes muy poco frecuentes de transmisión del dengue mediante transfusión de sangre, trasplante de médula ósea o trasplante de órganos, por lo que se indicará a los sujetos del estudio que no donen sangre ni líquidos durante 90 días después de la vacunación, con lo que se reducirá al mínimo cualquier posibilidad de que el OMG se transmita a otras personas.

En caso de vertido accidental o rotura de los viales, la superficie contaminada será tratada con desinfectantes apropiados; la lejía y los desinfectantes fenólicos y a base de amonio cuaternario inactivarán el virus. Los materiales contaminados se eliminarán de la habitación y se mantendrán en recipientes sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como desecho médico biopeligroso.

Los componentes de la vacuna presentan múltiples barreras a la transmisión por mosquitos, lo que resulta en un riesgo extremadamente bajo de transmisión del virus vacunal a través de los mosquitos. Por este motivo, no se han implementado medidas específicas en relación con la transmisión del OMG V181 a sujetos ajenos al estudio a través de los mosquitos.

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

La liberación del OMG tendrá lugar durante el ensayo clínico en un centro hospitalario, en una sala independiente con condiciones ambientales interiores.

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

V181 es similar por diseño a la vacuna tetravalente de virus atenuados (LATV) contra el dengue de los NIH (TV003 y TV005) y a la LATV de Butantan (Butantan-DV), ya que utilizan los mismos materiales virales de partida y procesos de fabricación similares. Estas vacunas tienen secuencias de consenso idénticas, excepto algunas pequeñas diferencias, y se producen con un proceso de fabricación similar. Por tanto, los resultados de los estudios de los NIH con la LATV de los NIH y los estudios de Butantan con la Butantan-DV se consideran aplicables a la V181 fabricada por Merck.

Es probable que la ausencia de una enfermedad similar al dengue sintomática con V181 sea consecuencia del alto grado de atenuación de los virus vacunales de los NIH. Los títulos máximos de viremia son ≥ 100 veces menores que los observados en pacientes con infección por el virus del dengue salvaje sintomática {04PXH0} {05BZ22}.

V181, LATV del NIH y Butantan-DV fueron bien toleradas por los participantes en los estudios de fase 1 y 2 realizados con estas vacunas. El bajo nivel de replicación viral de las cepas atenuadas y la falta de infectividad para los mosquitos hacen que el riesgo de diseminación sea insignificante, ya que este es el principal mecanismo de diseminación del dengue.

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):
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: <i>ser humano</i>

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

El OMG constituye una vacuna específica basada en las 4 cepas del virus del dengue atenuadas, conteniendo los antígenos responsables de generar la respuesta inmune frente al virus. Se espera que el resultado principal sea la movilización/activación de las respuestas celular y humoral en el individuo al que es administrado el OMG.

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

La posibilidad de una transferencia genética a otros organismos es mínima según las condiciones propuestas para la liberación del OMG. El OMG se administrará a los sujetos en instalaciones o dependencias hospitalarias estándares y es improbable que entre en contacto con otras especies u organismos.

Debido a la presencia de la delección $\Delta 30$, los componentes virales del OMG están atenuados en cuanto a su patogenicidad y demuestran una replicación reducida. La recombinación entre una cepa vacunal y un virus de tipo salvaje es poco probable y requeriría la coinfección con dengue de tipo salvaje. Se ha demostrado que los virus ARN de cadena positiva distintos de los picornavirus, coronavirus, togavirus y norovirus no se recombinan de forma eficaz {07WZQN}. Además, dado que el dengue de tipo salvaje no suele estar presente en regiones no tropicales como EE. UU. y Europa, la probabilidad de coinfección de dengue de tipo salvaje en el momento de la liberación del OMG es muy baja. Además, incluso en las regiones en las que está presente la cepa salvaje del virus del dengue, la coinfección tendría que producirse en un corto periodo de tiempo (hasta 3 días desde el momento de la vacunación) en los individuos vacunados, lo que es muy improbable. En caso de

producirse la recombinación, no debería dar lugar a un virus más virulento que el propio virus de tipo salvaje {04RHB3}.

La probabilidad de recombinación no homóloga, como entre V181 y otro virus ARN no relacionado, es considerablemente inferior que la probabilidad de recombinación homóloga entre virus relacionados. El mecanismo de recombinación no homóloga consiste en una fragmentación-uniión o en una unión de fragmentos de ARN, que generalmente se produce sin replicación ni necesidad de la ARN polimerasa viral. Las recombinaciones no homólogas raramente son detectadas, principalmente porque son deletéreas. Se ha demostrado que son un suceso relativamente raro, incluso en condiciones experimentales forzadas {04RH9W}.

La transferencia génica horizontal a bacterias es muy improbable. V181 es un virus ARN y es improbable que contenga secuencias homólogas con bacterias que permitan dicha transferencia.

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: Es improbable que haya un aumento de la competitividad o de la capacidad de invasión debido a la naturaleza atenuada de la vacuna y a la escasa replicación viral.

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

Debido al contexto propuesto en el estudio para la liberación del OMG, en el cual el OMG es administrado a los sujetos en una habitación específica en un hospital o clínica, es muy improbable que el OMG entre en contacto con cualquier organismo no diana en el ecosistema.

En el caso de una administración inesperada a un organismo no diana, no se espera diseminación debido a que el OMG no es capaz de realizar un ciclo de replicación viral completo y por tanto es inviable la diseminación tanto en organismos diana como no diana.

No se espera que el OMG se extienda y establezca en ningún ecosistema. El bajo nivel de replicación viral de las cepas atenuadas y la infección ineficaz en los mosquitos hacen que el riesgo de diseminación sea insignificante, ya que este es el principal mecanismo de diseminación del dengue. Además, los mosquitos vectores del dengue no son endémicos en España.

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

No aplica. Existe la posibilidad de que el personal clínico del estudio pueda pincharse accidentalmente y entrar en contacto con el OMG (p.ej. lesión por pinchazo con aguja). Debido a que la administración de la vacuna se realizará por personal médico entrenado debidamente para el manejo de OMG, esta probabilidad y el riesgo inherente

asociado deberán considerarse mínimos. También se considera improbable la transmisión secundaria a miembros de la familia del paciente.

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: Esto es altamente improbable por las razones descritas en la sección G.3.
b) De otros organismos al OMG: Esto es altamente improbable por las razones descritas en la sección G.3.
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Actualmente no se dispone de datos. Sin embargo, los estudios de toxicidad realizados descartan cualquier toxicidad o efecto patogénico del OMG.

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.)

No hay datos disponibles.

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

No aplica.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Todos los sujetos del ensayo se mantendrán en observación durante por lo menos 30 minutos tras la administración del OMG. A lo largo del seguimiento de 6 meses de cada paciente, se monitorizarán los efectos del OMG mediante evaluaciones clínicas (exámenes físicos, evaluación de acontecimientos adversos), resultados de análisis bioquímicos e inmunológicos, tal y como se describe en el protocolo.

En el subgrupo de análisis de viremia y diseminación viral se recogerán periódicamente muestras de sangre, saliva y orina para analizar mediante RT-PCR la viremia y la diseminación viral, tal y como se describe en el protocolo.

No está previsto hacer una monitorización medioambiental o del personal del estudio durante el desarrollo del estudio clínico.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se han desarrollado métodos adicionales para monitorizar los efectos del OMG en el ecosistema, dado que no se encuentran en el medio ambiente de forma natural, y no se espera su liberación en base a las medidas de manejo del OMG establecidas en el estudio clínico.

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

En base a los argumentos presentados en G.7. la probabilidad de una transferencia del material genético desde el OMG a otros organismos es improbable. No se implementarán métodos adicionales para detectar cualquier transferencia de material genético desde el OMG a otros organismos durante la liberación propuesta. No se ha considerado la monitorización del ecosistema durante el ensayo clínico propuesto.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplica. El OMG es administrado sólo a los sujetos del estudio por inyección subcutánea en habitaciones designadas y específicas en cada centro clínico participante.

5. Duración del seguimiento

Todos los sujetos se someterán a seguimiento durante 6 meses desde la administración de la vacuna. Ver sección H.1.

6. Frecuencia del seguimiento

De acuerdo con el protocolo del ensayo clínico, los sujetos serán monitorizados rutinariamente para el seguimiento de seguridad y eficacia, durante las visitas planificadas durante y después del periodo de liberación del OMG.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las instalaciones hospitalarias o clínicas usadas para preparar y administrar la vacuna OMG se limpiarán con un desinfectante apropiado; la desinfección se realizará inmediatamente tras la administración de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo de cada centro.

En caso de vertido accidental o rotura de los viales, la superficie contaminada será tratada con desinfectantes apropiados; la lejía y los desinfectantes fenólicos y a base de amonio cuaternario inactivarán el virus. Los materiales contaminados se eliminarán de la habitación y se mantendrán en recipientes sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como desecho médico biopeligroso.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los viales vacíos de la vacuna OMG, así como agujas y jeringas serán desechados en contenedores de residuos biopeligrosos después de completar la preparación/administración de cada OMG para cada sujeto. Se conservarán los recipientes o contenedores secundarios para la reconciliación del OMG por parte del monitor. Además, cualquier instrumento quirúrgico desechable u otros materiales utilizados durante el procedimiento de administración o recogida de fluidos corporales se desecharán de acuerdo con las prácticas estándar de bioseguridad de la institución.

Después de realizada la contabilidad de la vacuna y su reconciliación, los materiales del estudio usados y los viales de la vacuna utilizada se destruye en el centro siguiendo los procedimientos internos del hospital relativos a la eliminación de residuos biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se espera que, en base al número total de vacunaciones programadas con el OMG para todos los grupos del estudio, el desecho total generado relacionado con el OMG del estudio, en términos de material clínico o viales de OMG no utilizados en los centros de España, sea de un total aproximado de 30 a 60.

Otros desechos generados incluirán el material relacionado con la preparación y administración de las inyecciones subcutáneas del OMG (p.ej. agujas, jeringas, envases, apósitos, equipo de protección personal).

3. (b) Tratamiento de residuos

Los desechos generados durante el transcurso del estudio serán bien destruidos en el centro, siguiendo los procedimientos clínicos de centro (p.ej. autoclave, incineración o tratado con solución hipoclorito sódico) por el personal entrenado en la eliminación de desechos biopeligrosos o bien devuelto a MSD para su destrucción.

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 el caso de una contaminación/liberación accidental de los OMG (p.ej. lesión por pinchazo con la aguja o viales rotos y derrames), el personal clínico del estudio se lo notificará al investigador principal y otras personas tal y como se requiera según los protocolos específicos del centro. El personal será instruido en los procedimientos a seguir en caso de una liberación de OMG debida un derrame u otros accidentes.

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

Ver sección J.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

No aplica

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

Ver sección J.1.

Los pacientes incluidos en el ensayo clínico serán monitorizados tal y como se indica en el protocolo del estudio y las GCP. Los efectos adversos serán registrados y notificados según los procedimientos indicados en el protocolo.

El riesgo de liberación accidental del OMG al medioambiente, así como la probabilidad de que se produzca un efecto indeseado se incluyen como medidas de control que se observarán durante el transporte, almacenamiento, administración, eliminación y monitorización de la administración del OMG.

El riesgo global de V181 para la salud humana y el medio ambiente se considera insignificante basándose en una evaluación de la magnitud de los posibles efectos adversos y la probabilidad de aparición. Las estrategias de manejo demuestran que la exposición de V181 a personas y animales puede prevenirse por completo. La administración de la vacuna tendría lugar en condiciones controladas para evitar su liberación al medio ambiente por accidente.

Referencias

[04QYLH] Troyer JM, Hanley KA, Whitehead SS, Strickman D, Karron RA, Durbin AP, et al. A live attenuated recombinant dengue-4 virus vaccine candidate with restricted capacity for dissemination in mosquitoes and lack of transmission from vaccinees to mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Nov;65(5):414-9.

[07X3TC] Poloni TR, Oliveira AS, Alfonso HL, Galvao LR, Amarilla AA, Poloni DF, et al. Detection of dengue virus in saliva and urine by real time RT-PCR. *Viol J*. 2010 Jan 27;7:22.

[04RHB3] Condit RC, Williamson AL, Sheets R, Seligman SJ, Monath TP, Excler JL, et al. Unique safety issues associated with virus-vectored vaccines: Potential for and theoretical consequences of recombination with wild type virus strains. *Vaccine*. 2016 Dec 12;34(51):6610-6616.

[04T0H9] Simon-Loriere E, Holmes EC. Why do RNA viruses recombine? *Nat Rev Microbiol*. 2011 Jul 4;9(8):617-26.

[07WZQN] McGee CE, Lewis MG, Claire MS, Wagner W, Lang J, Guy B, et al. Recombinant chimeric virus with wild-type dengue 4 virus premembrane and envelope and virulent yellow fever virus Asibi backbone sequences is dramatically attenuated in nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197:693-7.

[07WZLF] Kirkegaard K, Baltimore D. The mechanism of RNA recombination in poliovirus. *Cell*. 1986 Nov 7;47:433-43.

[05C0FR] World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization, sixty-second report. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); c2013. Annex 2: guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated); p. 53-135.

[04RH9W] Chare ER, Gould EA, Holmes EC. Phylogenetic analysis reveals a low rate of homologous recombination in negative-sense RNA viruses. *J Gen Virol*. 2003 Oct;84(Pt 10):2691-703.

[03RK0R] World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - new edition [2009].

World Health Organization. 2023. "Dengue and Severe Dengue." World Health Organization. March 17, 2023. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

[03RHGW] Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res* 2002;33:330-42.

[05BZ22] Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, Elwood D, Larsson CJ, Lindow JC, et al. A single dose of any of four different live attenuated tetravalent dengue vaccines is safe and immunogenic in flavivirus-naive adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis*. 2013 Mar 15;207(6):957-65.

[07WTYT] Durbin AP. Historical discourse on the development of the live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate TV003/TV005. *Curr Opin Virol*. 2020;43:79-87.

European Centre for Disease Prevention and Control, "Mosquito Maps". 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. Última modificación el 17 de noviembre de 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>

[04PXH0] Whitehead SS, Hanley KA, Blaney JE Jr, Gilmore LE, Elkins WR, Murphy BR. Substitution of the structural genes of dengue virus type 4 with those of type 2 results in chimeric vaccine candidates which are attenuated for mosquitoes, mice, and rhesus monkeys. *Vaccine*. 2003 Oct 1;21(27-30):4307-16.