

**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/EC**

**A. Información de carácter general:**

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	<b>B/ES/08/49</b>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	30/09/2008
d) Título del proyecto:	<u>Estudio clínico MI-CP178</u> , “Estudio en fase 1/2a aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de aumento de la dosis para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la inmunogenicidad y la diseminación del virus de la vacuna de <u>MEDI-534</u> , una vacuna viva atenuada de administración intranasal contra el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza de tipo 3 (VPI3) en niños sanos de entre 6 a menos de 24 meses y en lactantes de 2 meses”
e) Período propuesto para la liberación:	Se prevé que el reclutamiento comenzará en la UE en abril de 2009 y que habrá finalizado en marzo de 2012.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	MedImmune, LLC
-------------------------------------	----------------

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG 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
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)			

<p>b) Identidad del OMG (género y especie)  ‘Esqueleto’ plasmídico de virus parainfluenza de tipo 3 bovino (VPI3b): género Respirivirus  Genes de las proteínas F y HN del virus parainfluenza de tipo 3 humano (VPI3h): género Respirivirus  Gen de la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS): género Pneumovirus</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:  Los estudios efectuados en cultivos celulares y hámsteres indican que el gen de la proteína F del VRS no esencial se mantiene sin alteraciones genéticas después de múltiples pases <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.  El VPI3 b/h se atenúa en las vías respiratorias superiores de los macacos a tenor de su replicación limitada con respecto al VPI3h natural (Pennathur 2003). MEDI-534 es genéticamente estable <i>in vivo</i> y conserva la expresión de la proteína F del VRS después de 4 pases seriados por las vías respiratorias de hámsteres.</p>

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: GB, BE, FR, DE, IT, FI	

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

La vacuna de MEDI-534 contiene un virus vivo atenuado que requiere una célula huésped específica para su replicación. Este virus no persiste en el ambiente y no se mantiene infeccioso fuera de una célula huésped durante más de 8 horas. Otros factores, como la luz solar y el calor, disminuyen aún más su viabilidad fuera de una célula huésped. Es sensible a los desinfectantes y productos de limpieza habituales. Se considera que los posibles riesgos que entraña la vacuna de MEDI-534 para el personal de los centros clínicos y el medio ambiente son mínimos. En los centros del estudio clínico no se realizará manipulación de laboratorio de la vacuna de MEDI-534 ni del placebo. Hay procedimientos vigentes para el envío, conservación, administración y eliminación de la vacuna de MEDI-534 y en los procedimientos del estudio se incluye una formación adecuada de los centros.

En modelos animales y en estudios clínicos realizados en los Estados Unidos en adultos y niños seropositivos se ha comprobado que la vacuna de MEDI-534 es segura y bien tolerada. La vacuna de MEDI-534 es una vacuna de virus vivos y se requiere la replicación del virus de la vacuna en la mucosa nasal para generar una respuesta inmunitaria. De este modo, se prevé que los receptores sin contacto previo con el VRS y el VPI3 diseminarán el virus de la vacuna por las secreciones nasales. Aunque la diseminación viral está muy limitada en los sujetos seropositivos, aún no se conoce la magnitud y la duración de la diseminación del virus de la vacuna de MEDI-534 en los niños seronegativos para el VRS y el VPI3. Hay procedimientos del estudio vigentes para controlar la diseminación del virus durante el ensayo, así como para garantizar que se excluirá de participar a los sujetos con posibilidad de entrar en contacto con personas en que se considera que tienen riesgo de transmisión secundaria del virus diseminado. La seguridad de los sujetos se controlará durante todo el transcurso del ensayo.

La cepa VPI3b, que sirve como esqueleto de la vacuna de MEDI-534, aparece de forma natural en las vacas y se sabe que causa enfermedades respiratorias en los terneros. No se ha estudiado la virulencia de MEDI-534 en ganado bovino; sin embargo, la transmisión a animales requeriría que los lactantes vacunados compartieran secreciones nasales con los animales.

Este estudio se llevará a cabo en centros sanitarios en los que se administren vacunas pediátricas con frecuencia. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante ni al medio ambiente.

Todos los componentes de la vacuna de MEDI-534 derivan de virus ubicuos en todo el mundo y todas las personas resultan expuestas consecutivamente al VRS y VPI3 de forma anual.

**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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal  (especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre: Virus receptor: Virus parainfluenza de tipo 3 bovino

i) Orden y taxón superior (animales):	Familia Paramyxoviridae
ii) Género:	Respirovirus
iii) Especie:	No aplicable
iv) Subespecie:	No aplicable
v) Cepa:	VPI3b/15626/84
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):	No aplicable
vii) Nombre vulgar:	VPI3b

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input checked="" type="checkbox"/>

Otros , (especifíquense):
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No aplicable.

5.a) Técnicas de detección

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislamiento mediante cultivo</li> <li>• Análisis de focos de fluorescencia (AFF) para medir concentraciones de virus infecciosos</li> <li>• Análisis de secuencias (PCR)</li> </ul>
--

5.b) Técnicas de identificación

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) con cebadores específicos del virus.</li> </ul>
---

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: grupo 1 del ACDP	

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 type="checkbox"/>	
animales	<input checked="" 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.

Patogenicidad, infectividad y gama de huéspedes del VPI3b

El VPI3 bovino, el esqueleto plasmídico de MEDI-534, se transmite a través de las mucosas de los ojos, boca o nariz. La cepa de VPI3b que se utiliza en la vacuna de MEDI-534 aparece de forma natural en las vacas y causa enfermedades respiratorias en los terneros.

Estudios no clínicos y clínicos con vacunas de VPI3b

En un principio se consideró al VPI3 bovino como posible candidato a vacuna a tenor de su replicación limitada en los macacos y chimpancés (Coelingh 1988, Skiadopoulos 2003). Los estudios de VPI3b realizados en adultos, niños y lactantes han revelado que este virus se atenúa en los seres humanos (Clements 1991, Karron 1995, Karron 1996, Greenberg 2005). El candidato a vacuna de VPI3b se ha evaluado en diversos estudios clínicos y sus resultados confirmaron la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad del virus VPI3b en los seres humanos e indicaron que podría utilizarse como vector para administrar antígenos del VPI3h y VRSh con el fin de inmunizar a sujetos sin contacto previo con el VPI3h y VRS. Estos estudios clínicos constataron la seguridad y la tolerabilidad del VPI3b en adultos, niños y lactantes de tan sólo 2 meses de edad. No se han descrito casos de transmisión del VPI3b a seres humanos en la naturaleza. Tampoco hay casos descritos de transmisión del VPI3b a plantas y es poco probable que un virus animal pudiera desencadenar una infección en células vegetales. El VPI3b es un virus animal y requiere células animales vivas para su replicación. Se transmite por contacto estrecho y resulta inactivado por temperaturas altas y variaciones del pH cuando se expone al ambiente.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El VPI3 bovino es un virus vivo que no persiste en el ambiente. Sólo se mantiene infeccioso fuera de una célula huésped durante menos de 8 horas y se inactiva con rapidez por acción de la luz solar, el calor y los cambios de pH.

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

En los centros del estudio clínico no se realizará fabricación ni manipulación de laboratorio de la vacuna. Todas las vacunas se administrarán a los sujetos en los centros del estudio clínico designados, que serán centros sanitarios.

c) Modo de reproducción

Otro tipo: replicación viral      Sexual       Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

El VPI3 bovino es un virus vivo que requiere una célula huésped para su replicación.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
(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)	<input type="checkbox"/>
(vi) huevos	<input type="checkbox"/>
(vii) pupas	<input type="checkbox"/>
(viii) larvas	<input type="checkbox"/>
(ix) otras (especificuense)	<input type="checkbox"/>
	Ninguno

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El VPI3b requiere la presencia de una célula huésped adecuada para su replicación y supervivencia. El VPI3b es sensible a factores medioambientales, como la luz UV y la temperatura, es sensible a los desinfectantes habituales y no sobrevive durante más de 8 horas a temperatura ambiente fuera de una célula huésped.

10.a) Vías de diseminación

Al igual que otros virus respiratorios, el VPI3b se transmite mediante contacto directo con animales infectados o contacto indirecto con superficies u objetos contaminados. La infección se contrae cuando material infeccioso entra en contacto con las mucosas de los ojos, boca o nariz.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

El VPI3b es sensible a factores medioambientales, como luz solar, temperatura y también desinfectantes habituales.

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)

Ninguna

**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)	<input type="checkbox"/>

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La vacuna de MEDI-534 es una vacuna intranasal quimérica de virus vivos atenuados en que se expresan las proteínas de fusión (F) y hemaglutinina-neuraminidasa (HN) del VPI3h en un esqueleto de VPI3b. Además, la proteína de fusión del VRS humano (proteína F del VRS) se ha modificado genéticamente en la posición 2 del genoma. Por consiguiente, el esqueleto de VPI3b de la vacuna se utiliza para administrar antígenos que se consideran protectores contra la infección por el VRS y VPI3h.

- 3.a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" 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 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):	<input type="checkbox"/>
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): Transfección por electroporación	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: La vacuna MEDI-534 es una vacuna quimérica que expresa las proteínas de fusión (F) y hemaglutinina-neuraminidasa (HN) del VPI3h en un esqueleto de VPI3 bovino (VPI3b). Además, la proteína de fusión del VRS humano (proteína F del VRS) se ha modificado genéticamente en la posición 2 del genoma.
b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción: VPI3b: cepa VPI3/Kansas/15626/84 VPI3h: cepa Texas/12084/1983 VRS: cepa A2
c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG <u>Proteína F del VRS</u> La proteína de fusión (F) del VRS es una glucoproteína de la superficie viral. Interviene en la penetración del virus en la célula y favorece la diseminación intercelular por medio de la formación de sincitios. La proteína F está sumamente conservada entre los grupos del VRS (cepas A y B). También es uno de los dos únicos componentes del VRS que inducen anticuerpos neutralizantes contra el VRS y, por consiguiente, es un objetivo importante del desarrollo de vacunas contra el VRS. <u>Proteínas HN y F del VPI3 humano</u> La proteína hemaglutinina-neuraminidasa (HN) del VPI3 humano se une a receptores que contienen ácido siálico en las superficies de las células huésped, y la proteína de fusión (F) interviene en la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática celular. Las proteínas F y HN son los únicos antígenos del VPI3 que inducen anticuerpos neutralizantes y son objetivos importantes del desarrollo de vacunas para la prevención de la infección por el VPI3h.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:	
- en un plásmido libre	<input type="checkbox"/>
- integrado en el cromosoma	<input checked="" type="checkbox"/>
- Otros especifíquense):	
e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input 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"/>
	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros ( especifíquense)	

2. Nombre completo

Virus donantes de los fragmentos insertados

	Virus parainfluenza de tipo 3 humano	Virus respiratorio sincitial
i) Orden y taxón superior (animales):	Familia Paramyxoviridae	Familia Paramyxoviridae
ii) Familia (plantas):		
iii) Género:	Respirovirus	Pneumovirus
iv) Especie:	No aplicable	No aplicable
v) Subespecie:	No aplicable	No aplicable
vi) Cepa:	Texas/12084/1983	A2
vii) Cultivar/línea de reproducción:	No aplicable	No aplicable
viii) Patovar:	No aplicable	No aplicable
ix) Nombre vulgar:	VPI3h	VRS

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:

Aunque las proteínas F del VRS y HN y F del VPI3h intervienen en la unión y penetración del virus en la célula huésped, se han insertado en un esqueleto plasmídico de VPI3b en la vacuna de MEDI-534. Se ha constatado que esta vacuna con esqueleto plasmídico de VPI3b se atenúa en los seres humanos debido a la restricción de su gama de huéspedes según se ha descrito en la sección 7 de esta notificación.

#### Infectividad del VRS y el VPI3h en los seres humanos

El VRS y el VPI3h de tipo natural se transmiten por contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada o pueden transmitirse a través de fómites. La infección se contrae cuando material infeccioso entra en contacto con las mucosas de los ojos. El VRS y el VPI3h son ubicuos y cabe suponer que todas las personas resultarán expuestas de manera consecutiva a ambos virus a lo largo de su vida.

#### Virulencia del VRS y el VPI3h en los seres humanos

El VRS es un patógeno respiratorio importante de lactantes y niños pequeños que causa epidemias anuales de bronquiolitis y neumonía en todo el mundo. La enfermedad por el VRS intensa aparece con frecuencia en los lactantes que contraen la primoinfección durante el primer año de vida. Se calcula que el VRS llega a causar el 90% de todas las bronquiolitis infantiles y el 40% de todas las neumonías pediátricas (Hall 2000).

El VPI3h es responsable de diversos síntomas respiratorios y es la segunda causa de bronquiolitis y neumonía en los lactantes y niños pequeños después del VRS (Chanock 2001). La mayoría de los niños han sido infectados por el VPI3h a los dos años de edad, si bien, dado que esta infección no confiere una inmunidad protectora completa, se producen reinfecciones a lo largo de la vida (Glezen 1984).

El VRS y el VPI3h son patógenos humanos. Los primates no humanos y los roedores también son sensibles a la infección por el VRS y el VPI3h. No existen pruebas de que el VRS ni el VPI3 activen virus latentes (p. ej., provirus) presentes en el genoma celular después de la infección; ambos virus son virus ARN que se replican en el citoplasma y no cabe esperar que activen virus latentes. No hay pruebas de que el VRS ni el VPI3h se transmitan de los seres humanos a los animales ni viceversa. El VRS y el VPI3h son virus ARN humanos que no cabe esperar que infecten a microbios ni células vegetales que carecen de los receptores para las proteínas F y HN del VPI3h y VRS, que son las proteínas responsables de la adhesión y entrada en las células huésped.

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: grupo 2 del ACDP	

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

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

Los paramixovirus se replican en el citoplasma celular y no se integran en el genoma del huésped; no se han descrito fenómenos de recombinación en la naturaleza. Existe un riesgo mínimo de intercambio de genes entre los virus circulantes de tipo natural y de la vacuna (Bukreyev 2006).

#### 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		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input checked="" type="checkbox"/>
Especifíquese:		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input checked="" type="checkbox"/>

Especifíquese:

Aunque se ha comprobado que el VPI3b es poco transmisible en los niños y lactantes seronegativos, aún se desconoce la magnitud y duración de la diseminación del virus de MEDI-534 en los niños seronegativos para el VRS y el VPI3.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Los estudios efectuados en cultivos celulares y hámsteres indican que el gen de la proteína F del VRS no esencial se mantiene sin alteraciones genéticas después de múltiples pases *in vitro* e *in vivo*. El VPI3 b/h se atenúa en las vías respiratorias superiores de los macacos según lo determinado por una replicación limitada con respecto al VPI3h natural (Pennathur 2003). MEDI-534 es genéticamente estable *in vivo* y conserva la expresión de la proteína F del VRS después de cuatro pases sucesivos por las vías respiratorias de hámsteres.

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

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

**i. detalles relativos a patogenicidad: infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) de patógeno, vectores posibles, gama de huéspedes incluidos los organismos que no sean objeto de la investigación, posible activación de virus latentes (provirus) y capacidad para colonizar otros organismos**

MEDI-534 ha mostrado propiedades de atenuación, estabilidad genética y un perfil de seguridad aceptable en modelos animales pertinentes. Los datos obtenidos en dos estudios clínicos finalizados en adultos y niños seropositivos de 1-9 años de edad revelan que la vacuna MEDI-534 fue segura y bien tolerada y presentó una replicación limitada en los sujetos seropositivos. MEDI-534 también está analizándose en un estudio actualmente en curso en niños seronegativos para el VRS y el VPI3 de entre 6 y menos de 24 meses de edad y una evaluación preliminar después de dos dosis (dosis más baja) indica que la vacuna fue bien tolerada en esta población. La cepa Kansas/15626/84 del VPI3b que sirve como esqueleto de la vacuna de MEDI-534 aparece de forma natural en las vacas y se ha comprobado que causa enfermedades respiratorias en los terneros. No se ha estudiado la virulencia de MEDI-534 en ganado bovino; sin embargo, la transmisión a animales requeriría que los lactantes vacunados compartieran secreciones nasales con los animales. MEDI-534 es capaz de infectar a seres humanos, primates no humanos, ganado bovino, hámsteres y hurones neonatales; no obstante, se ha comprobado que su replicación se atenúa en los seres humanos y primates no humanos debido a la restricción de la gama de huéspedes del esqueleto de VPI3b. En la cepa vírica maestra que se utiliza para producir MEDI-534 no se han detectado virus latentes. No existen pruebas de que MEDI-534 active virus latentes (p. ej., provirus) presentes en el genoma celular después de la infección; el VPI3b es un virus ARN que se replica en el citoplasma y no cabe esperar que active virus latentes. No hay pruebas de que MEDI-534 se transmita de los seres humanos a los animales ni viceversa.

**ii. aspectos relativos a la salud humana:**

**a. efectos tóxicos o alergénicos del organismo no viable y sus productos metabólicos,**

En los estudios de toxicidad en animales no se han observado efectos tóxicos específicos de MEDI-534 y, hasta ahora, no se han observado efectos tóxicos en ninguno de los estudios clínicos. En los estudios clínicos realizados hasta ahora no se han observado efectos alergénicos.

**b. riesgos del producto,**

A partir de los estudios realizados hasta ahora no se conoce ningún riesgo del producto.

**c. comparación de la patogenicidad del organismo modificado con la del organismo donante, receptor o (si procede) parental,**

Los datos disponibles de inmunogenicidad, diseminación y seguridad de MEDI-534 en la población adulta y pediátrica seropositiva son semejantes a los ya descritos con el esqueleto de VPI3b (Clements 1991, Karron 1995).

#### **d. capacidad de colonización del organismo y**

MEDI-534 sólo es capaz de colonizar el tracto respiratorio según se ha comprobado en estudios preclínicos.

#### **e. si el organismo es patógeno para los seres humanos inmunocompetentes:**

##### **i. enfermedades causadas y mecanismos patogénicos, incluidas la capacidad de invasión y la virulencia**

Según ya se ha comentado, el esqueleto plasmídico de VPI3b de MEDI-534 ha mostrado atenuación en los seres humanos. Los datos clínicos obtenidos en los estudios finalizados y en curso con MEDI-534 indican que presenta un perfil de seguridad aceptable y una replicación limitada en los sujetos seropositivos. También se prevé que el perfil de seguridad de MEDI-534 en niños pequeños seronegativos sea semejante al observado en los receptores de la vacuna de VPI3b; no obstante, está en curso una evaluación de la vacuna de MEDI-534 en poblaciones seronegativas para el VRS y el VPI3.

##### **ii. capacidad de comunicación**

La vacuna de MEDI-534 es una vacuna de virus vivos y se requiere la replicación del virus de la vacuna en la mucosa nasal para generar una respuesta inmunitaria. De este modo, se prevé que los receptores sin contacto previo con el VRS y el VPI3 diseminarán el virus de la vacuna por las secreciones nasales. La transmisibilidad de la vacuna de VPI3b vivo (el esqueleto de MEDI-534) ya se ha evaluado y se ha comprobado que es poco transmisible en lactantes y niños (Karron, 1995). Aunque la diseminación del virus de la vacuna MEDI-534 está muy limitada en los sujetos seropositivos, aún no se conoce la magnitud y la duración de dicha diseminación en los niños seronegativos para el VRS y el VPI3. Es posible una diseminación de MEDI-534 que conlleve una transmisión secundaria. Los criterios de exclusión del estudio resumidos en el protocolo excluyen de participar a los sujetos que tengan la posibilidad de entrar en contacto con personas consideradas con riesgo de transmisión secundaria de MEDI-534 en caso de que un sujeto disemine el virus de la vacuna. Estos criterios de exclusión ofrecen una referencia sobre el grado de contacto que debe evitarse para reducir al mínimo el riesgo de transmisión a estas poblaciones. Las características de atenuación y el perfil de seguridad inicial de la vacuna de MEDI-534 nos llevan a concluir que los riesgos de exposición no serán mayores que los del VRS o VPI3 de tipo natural a los que todos los niños resultan expuestos de manera consecutiva. La diseminación del virus de la vacuna MEDI-534 durante el estudio también se controlará mediante la obtención de muestras de lavado nasal a intervalos definidos.

##### **iii. dosis infecciosa**

El estudio propuesto es un estudio de aumento de la dosis en el que se determinará la dosis infecciosa para futuros estudios clínicos. Se ha constatado que dosis de hasta  $10^6$  DITC<sub>50</sub> (la dosis más alta que se utilizará en el estudio propuesto) son mínimamente infecciosas en adultos y niños seropositivos.

##### **iv. gama de huéspedes y posibilidad de alteración**

MEDI-534 es capaz de infectar a seres humanos, primates no humanos, ganado bovino, hámsteres y hurones neonatales; no obstante, se ha comprobado que se atenúa en los seres humanos y primates no humanos debido a la restricción de la gama de huéspedes del esqueleto de VPI3b. Los fenómenos de recombinación son

extremadamente raros en los paramixovirus y no se han descrito en la naturaleza. Existe un riesgo mínimo de intercambio de genes entre los virus circulantes de tipo natural y de la vacuna (Bukreyev 2006).

#### **v. posibilidad de supervivencia fuera del huésped humano**

MEDI-534 no puede sobrevivir en el medio ambiente sin una célula huésped. Es sensible a los desinfectantes y productos de limpieza habituales. Como virus vivo, también requiere una célula huésped para su replicación. Este virus no es viable tras permanecer 8 horas a temperatura ambiente sin una célula huésped, mientras que otros factores, como la luz solar, el calor y las variaciones del pH, disminuyen su posibilidad de supervivencia fuera de un huésped. MEDI-534 es sensible a desinfectantes habituales (p. ej., hipoclorito sódico al 1%, etanol al 70%, glutaraldehído al 2%, detergentes, etc.). El virus de la vacuna MEDI-534 también se inactiva físicamente con rapidez mediante radiación UV y esterilización con vapor.

#### **vi. presencia de vectores o medios de diseminación**

MEDI-534, como el VRS y el VPI3 tipo natural, se transmite por el contacto directo con secreciones respiratorias de un individuo infectado o, de forma indirecta, a través de fómites. La infección se contrae cuando material infeccioso entra en contacto con las mucosas de los ojos, boca o nariz.

#### **vii. estabilidad biológica**

La vacuna de MEDI-534 se ha diseñado para desencadenar una respuesta inmunitaria contra el VPI3h y el VRSh. Se desconoce la duración que tendrán estas respuestas. El propio virus se elimina al cabo de unos 10 días a tenor de los datos de diseminación previos obtenidos en los estudios clínicos de VPI3b (Karron 1995, Karron 1996).

#### **viii. patrones de resistencia a los antibióticos**

MEDI-534 no es resistente a los antibióticos porque es un virus.

#### **ix. alergenicidad y**

En ninguno de los estudios preclínicos o clínicos realizados hasta ahora se ha comprobado que la vacuna de MEDI-534 sea alergénica.

#### **x. existencia de terapias apropiadas**

En la actualidad no existen vacunas para prevenir las infecciones y enfermedades por el VRS o el VPI3h. La ribavirina en aerosol puede utilizarse como tratamiento de los lactantes y niños menores de 2 años hospitalizados por una enfermedad aguda de las vías respiratorias inferiores debida al VRS. El palivizumab (Synagis) se prescribe de manera profiláctica a lactantes prematuros y otros lactantes de alto riesgo para prevenir una enfermedad grave por el VRS.

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

#### a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

Se obtendrán muestras de lavado nasal de los participantes en el estudio clínico a intervalos definidos por el protocolo a fin de evaluar la replicación del virus de la vacuna y su diseminación.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

El vector se identifica por la presencia de las uniones de los genes de las proteínas F del VPI3h y M del VPI3b mediante PCR o AFF. El fragmento insertado de proteína F del VRS se identifica mediante RT-PCR.

## F. Información sobre la liberación

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

La vacuna de MEDI-534 es una vacuna intranasal elaborada con virus vivos atenuados que está investigándose en la prevención de enfermedades de las vías respiratorias inferiores provocadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza de tipo 3 (VPI3) en lactantes pequeños sanos. Este estudio está realizándose para evaluar la seguridad y la respuesta inmunitaria de esta vacuna en niños sanos de entre 6 y menos de 24 meses y en lactantes de 2 meses de edad.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí  No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

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

Este estudio se llevará a cabo en centros sanitarios en los que se administren vacunas pediátricas con frecuencia. En España participarán los centros del estudio clínico siguientes:

Centro 1

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología 4ª planta, Hospital Sant Joan de Deu, Pso. San Juan de Dios, 2, 08950 Esplugas de Llobregat (Barcelona).

Centro 2

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla.

Centro 3

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología, Hospital Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal, s/n, 14004 Córdoba.

Centro 4

El OMG se administrará en el Servicio de Neumología Pediátrica, Consulta 1 planta baja, Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n, 29011 Málaga.

Centro 5

El OMG se administrará en Neonatología 5ª Planta Edificio Materno, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avda. De las Fuerzas Armadas, 2, 18014, Granada.

Centro 6

El OMG se administrará en el Servicio de Pediatría 4ª Planta, Complejo Hospitalario Xeral-Cíes, c/ Pizarro, 22, 36204 Vigo (Pontevedra).

Centro 7

El OMG se administrará en el Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Fe, Maternidad, Avda. de Campanar, 21, 46009 Valencia.

Centro 8

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología 4ª Planta, Hospital Central de Asturias, c/ Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo (Asturias).

Centro 9

El OMG se administrará en el Servicio de Pediatría, Hospital General de Jerez, Ctra. de Circunvalación, s/n, 11407 Jerez de la Frontera.

Centro 10

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología, Hospital Joan XXIII, C/ Médico Mallafrè Guasch, 4ª Planta, 43007 Tarragona.

Centro 11

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología, Hospital de Donostia, Pº Dr. Beguiristain, 109, 20014 San Sebastián. (Guipúzcoa).

Centro 12

El OMG se administrará en el Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, C/A Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela (A Coruña).

Centro 13

El OMG se administrará en el Servicio de Pediatría - Recién Nacidos Patológicos planta 8ª, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Avenida Médico Olóriz, 16, 18012 Granada.

Centro 14

El OMG se administrará en el Servicio de Neonatología, Complejo Hospitalario de Orense, Hospital Cristal Piñor, Ramón Puga, 52, 32005 Ourense.

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

(i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): No aplicable

(ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ): No aplicable
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>Este estudio se llevará a cabo en centros sanitarios en los que se administren vacunas pediátricas con frecuencia. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>La cepa Kansas/15626/84 del VPI3b que sirve como esqueleto de la vacuna de MEDI-534 aparece de forma natural en las vacas y se ha comprobado que causa enfermedades respiratorias en los terneros. No se ha estudiado la virulencia de MEDI-534 en ganado bovino; sin embargo, la transmisión a animales requeriría que los lactantes vacunados compartieran secreciones nasales con los animales.</p>

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

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Se calcula que se distribuirá un total de 200 kits de MEDI-534 (600 jeringas de 0,2 ml en total) y 200 kits de placebo (600 jeringas de 0,2 ml en total) a los centros clínicos españoles.</p>
<p>b) Duración de la operación:</p> <p>Se prevé que el reclutamiento comenzará en la UE en abril de 2009 y que habrá finalizado en marzo de 2012.</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>Hay procedimientos vigentes para el transporte de ida y vuelta de los centros clínicos y el almacenamiento en ellos, la administración de la vacuna y la obtención de muestras clínicas, la manipulación de residuos y el control de la diseminación viral a partir de los sujetos del estudio durante el ensayo. Estos procedimientos contienen las medidas adecuadas para evitar la diseminación de la vacuna de MEDI-534 en el medio ambiente.</p>

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

<p>El clima de España se caracteriza por veranos calurosos e inviernos más fríos y lluviosos.</p>
---

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

### **Resumen de los resultados de liberaciones previas de MEDI-534**

MEDI-534 (el OMG) se ha evaluado en dos estudios en fase 1 ya finalizados y uno que se encuentra en curso en los Estados Unidos. Además, se ha puesto en marcha un estudio en fase 1/2a internacional en niños de 2-24 meses de edad, cuyo reclutamiento en los Estados Unidos ya ha comenzado. En la tabla 1 se ofrece un listado y una descripción de estos estudios. El estudio MI-CP119 fue un estudio en fase 1 que se llevó a cabo para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna MEDI-534 en adultos sanos. El estudio MI-CP130 fue un estudio en fase 1 que se realizó para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna MEDI-534 en niños sanos seropositivos para el VRS y el VPI3 de entre 1 y 9 años de edad. MEDI-534 también está analizándose en un estudio en fase 1 en curso (MI-CP149) para evaluar su seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y diseminación en niños seronegativos de entre 6 y menos de 24 meses de edad. Todos estos estudios se han llevado a cabo o están realizándose en los Estados Unidos al amparo de una solicitud de autorización de especialidad farmacéutica (IND, *Investigational New Drug*). Aún no se ha liberado MEDI-534 fuera de los Estados Unidos.

En estos estudios, la vacuna MEDI-534 se administró por vía intranasal a adultos, niños y lactantes sanos. Los estudios clínicos precedentes y en curso con MEDI-534 se han diseñado para evaluar la seguridad, diseminación viral e inmunogenicidad de este posible candidato a vacuna contra la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza de tipo 3 (VPI3). Estos virus respiratorios se diseminan por medio de gotículas respiratorias grandes. Su transmisión requiere un contacto estrecho. El VRS y el VPI3h son ubicuos en la población general y cabe suponer que todas las personas resultarán expuestas en serie a ambos virus a lo largo de su vida.

En general, los datos obtenidos en los estudios clínicos efectuados en adultos sanos y niños seropositivos de entre 1 y 9 años de edad (estudios MI-CP119 y MI-CP130, respectivamente) indican que MEDI-534 presenta un perfil de seguridad aceptable y una replicación limitada en los sujetos seropositivos. Los perfiles de inmunogenicidad, diseminación y seguridad en la población adulta y pediátrica seropositiva son semejantes a los ya descritos con el VPI3b (Clements, 1991; Karron, 1995), el virus parental del que deriva la vacuna de MEDI-534. También cabe esperar que el perfil de seguridad de la vacuna MEDI-534 en los niños pequeños seronegativos sea parecido al de los receptores de la vacuna de VPI3b.

Entre los acontecimientos adversos figuraron acontecimientos de reactogenicidad leves de las vías respiratorias superiores, como rinorrea/congestión nasal, dolor de garganta y tos. La administración por vía intranasal puede ocasionar epistaxis. Se comunicó epistaxis en dos niños (MEDI-534 frente a placebo,  $p = 0,49$ ) que recibieron la dosis más alta ( $10^6$  DIHC<sub>50</sub>) de MEDI-534 en el estudio MI-CP130 y es posible que los sujetos tengan un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso. En teoría, pueden observarse síntomas sistémicos relacionados con una enfermedad viral de baja intensidad, entre ellos, fiebre, escalofríos o sensación febril, dolores musculares y fatiga (malestar general/letargo). Se sabe que algunos virus respiratorios precipitan enfermedades que cursan con sibilancias, incluidas exacerbaciones asmáticas. Se observaron sibilancias en dos adultos que recibieron

MEDI-534 en el estudio MI-CP119. En el estudio MI-CP130 no se notificaron acontecimientos de sibilancias en los receptores de MEDI-534 durante su evaluación clínica en poblaciones pediátricas seropositivas para el VRS y el VPI3. Se desconoce si la vacuna MEDI-534 se asociará a un mayor riesgo de sibilancias en los niños seronegativos para el VRS y el VPI3.

La infección natural por el VRS y el VPI3 en niños pequeños puede provocar infecciones importantes de las vías respiratorias inferiores, como neumonía, bronquitis, bronquiolitis y laringotraqueítis, así como infecciones de las vías respiratorias superiores que pueden complicarse con una otitis media aguda. En dos niños ( $p = 0,49$ ) que recibieron la dosis más alta ( $10^6$  DIHC<sub>50</sub>) de MEDI-534 en el estudio MI-CP130 se diagnosticó una otitis media aguda y es posible que los sujetos tengan un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

**Tabla 1**                      **Resumen de los estudios clínicos con MEDI-534**

<b>Estudio</b>	<b>Objetivos principales</b>	<b>Diseño</b>	<b>Población</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Pauta de tratamiento</b>	<b>Dosis</b>	<b>Reclutados / previstos<sup>a</sup></b>	<b>Situación del estudio<sup>a</sup></b>
MI-CP119	Seguridad Tolerabilidad	Fase 1 Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo Aumento de la dosis	Adultos sanos de 18-40 años de edad	Intranasal	Dosis única	10 <sup>4</sup> DIHC <sub>50</sub> <sup>b</sup> 10 <sup>5</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>6</sup> DIHC <sub>50</sub>	120/120	Finalizado/ CSR presentado a la FDA
MI-CP130	Seguridad Tolerabilidad	Fase 1 Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo Aumento de la dosis	Niños seropositivos para el VRS y el VPI3 sanos de 1 a 9 años	Intranasal	Dosis única	10 <sup>4</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>5</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>6</sup> DIHC <sub>50</sub>	120/120	Finalizado/ CSR presentado a la FDA
MI-CP149	Seguridad Tolerabilidad	Fase 1 Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo Aumento de la dosis	Niños seronegativos para el VRS y el VPI3 sanos de 6 a < 24 meses	Intranasal	Tres dosis a los 0, 2 y 4 meses	10 <sup>4</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>5</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>6</sup> DIHC <sub>50</sub>	34/49	En curso

**Tabla 1**                      **Resumen de los estudios clínicos con MEDI-534**

Estudio	Objetivos principales	Diseño	Población	Vía de administración	Pauta de tratamiento	Dosis	Reclutados / previstos <sup>a</sup>	Situación del estudio <sup>a</sup>
MI-CP178	Seguridad Tolerabilidad	Fase 1/2a Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo Aumento de la dosis	Niños seronegativos para el VRS y el VPI3 sanos de 6 a < 24 meses y lactantes de 2 meses	Intranasal	Tres dosis a los 0, 2 y 4 meses	Niños de 6 a < 24 meses: 10 <sup>5</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>6</sup> DIHC <sub>50</sub> Lactantes de 2 meses: 10 <sup>4</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>5</sup> DIHC <sub>50</sub> 10 <sup>6</sup> DIHC <sub>50</sub>	5/720	En curso

<sup>a</sup> Reclutamiento y situación del estudio a fecha de 27 de agosto de 2008,

<sup>b</sup> DIHC<sub>50</sub> = mediana de la dosis infecciosa en histocultivo.

El estudio MI-CP178 está llevándose a cabo para evaluar dosis de MEDI-534 de  $10^5$  y  $10^6$  DIHC<sub>50</sub> en niños seronegativos para el VRS y el VPI3h de entre 6 y menos de 24 meses de edad a fin de ampliar la base de datos de seguridad. Además, se estudiarán dosis de  $10^4$ ,  $10^5$  y  $10^6$  DIHC<sub>50</sub> en lactantes de 2 meses  $\pm$  4 semanas para evaluar la seguridad, la inmunogenicidad y la diseminación del virus de la vacuna en los lactantes pequeños que constituyen la población de interés para una vacuna frente al VRS y el VPI3h. El reclutamiento en el estudio MI-CP178 ya ha comenzado en los Estados Unidos.

### **Diseminación del virus de la vacuna MEDI-534**

La replicación de MEDI-534 en la mucosa nasal es necesaria para generar una respuesta inmunitaria. La diseminación del virus de la vacuna constituye la liberación del OMG. Se prevé que los receptores sin contacto previo con el VRS y el VPI3 puedan diseminar el virus de la vacuna por las secreciones nasales. MEDI-534 se ha analizado en modelos animales y seres humanos y se ha comprobado que tiene un perfil de seguridad aceptable y una replicación limitada en los sujetos seropositivos.

La diseminación del virus de la vacuna MEDI-534 ya se ha evaluado en dos estudios clínicos realizados en adultos sanos (estudio MI-CP119) y niños seropositivos (estudio MI-CP130). En ambos estudios se obtuvieron muestras de lavado nasal al cabo de 3, 7, 14 y 28-42 días de la administración. En los adultos se detectó diseminación de MEDI-534 en el 1,6% (1 de 60) de los vacunados y únicamente se detectó el día 3 después de la vacunación. El sujeto se mantuvo asintomático y el virus estuvo presente en una concentración tan baja que no pudo cuantificarse. En los adultos seropositivos para el VRS y el VPI3, la exposición previa limita la replicación viral y la enfermedad natural se limita a síntomas de las vías respiratorias superiores. MEDI-534 está significativamente más atenuado que el VRS y el VPI3h de tipo natural y su replicación se encuentra extremadamente limitada aun cuando se administra una concentración alta de virus de la vacuna directamente en la nariz. En niños seropositivos de 1-9 años no se detectó diseminación después de recibir MEDI-534 en dosis de  $10^4$  a  $10^6$  DIHC<sub>50</sub>. Aún se desconoce la duración de la diseminación del virus de la vacuna de MEDI-534 en niños seronegativos para el VRS y el VPI3; no obstante, los datos obtenidos en una población seronegativa para el VPI3 que recibió la vacuna de VPI3b (el esqueleto viral de MEDI-534) indican que el número medio de días de diseminación del virus de la vacuna en los sujetos que recibieron una dosis de vacuna de  $10^5$  DIHC<sub>50</sub> osciló entre 10,4 y 10,7 días (Karron 1995, Karron 1996) y que el porcentaje de sujetos que presentaron diseminación del virus de la vacuna disminuyó con la administración de dosis posteriores de vacuna (Karron 1995, Greenberg 2005). Esta duración de la diseminación es coherente con la de otras vacunas intranasales de VRS y VPI3 atenuados (Karron 1995, Karron 2005).

Aunque la diseminación del virus de la vacuna MEDI-534 está muy limitada en los sujetos seropositivos, aún no se conoce la magnitud y la duración de dicha diseminación en los niños seronegativos para el VRS y el VPI3. Los VRS y el VPI3h son ubicuos en la población general y cabe suponer que todas las personas resultarán expuestas en serie a ambos virus a lo largo de su vida. Por consiguiente, es poco probable que exista un riesgo de exposición para la población general. Es posible que se produzca una diseminación de MEDI-534 que conlleve una transmisión secundaria a poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas, sujetos inmunodeprimidos y niños seronegativos.

## **Procedimientos de control del riesgo que se utilizarán en el estudio MI-CP178**

Al igual que en los estudios de MEDI-534 ya realizados en los Estados Unidos, los posibles riesgos de este estudio se controlarán de varios modos:

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con el *Code of Federal Regulations* de los Estados Unidos y las directrices de la ICH.

- Todos los investigadores principales y subinvestigadores que participen en el estudio estarán cualificados por su educación, formación y experiencia para asumir la responsabilidad de la realización correcta del ensayo con arreglo a las directrices resumidas en la Buena práctica clínica de la Conferencia internacional sobre armonización (ICH) E6. Los centros clínicos en que se lleve a cabo el estudio serán evaluados minuciosamente antes del inicio del estudio para garantizar que sus instalaciones son suficientes para conservar y administrar la vacuna, así como que cuentan con instalaciones adecuadas para la obtención y conservación de muestras humanas (muestras de lavado nasal y de suero).
- Todos los centros clínicos serán controlados de manera periódica por MedImmune (o la persona que designe) para verificar la observancia del protocolo y el cumplimiento de todas las normativas y directrices aplicables.

El personal de los centros clínicos recibirá una formación exhaustiva sobre el protocolo del estudio antes de su inicio.

- Se impartirá una formación exhaustiva específica del estudio que abarque todos los aspectos del mismo antes de su inicio por medio de una reunión formal con los investigadores locales o una visita de inicio del estudio en el centro. Todo el personal de los centros clínicos relacionado con la manipulación o administración del OMG recibirá formación con arreglo al protocolo del estudio y toda la documentación de apoyo, como manuales de laboratorio específicos del estudio y material del ensayo clínico.
- La vacuna de MEDI-534 se clasifica como un organismo del nivel 1 de seguridad biológica para las prácticas que conlleven el uso de materiales biológicos y dispositivos de contención (según lo definido por los Criterios de niveles de seguridad biológica de laboratorio de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos) y no requiere formación adicional para su manipulación en un centro de estudio clínico o su administración a sujetos. Por tanto, las precauciones universales de referencia recomendadas por la OMS (OMS 2006) son suficientes al tratar con MEDI-534 y han de seguirse en todos los centros del ensayo clínico de conformidad con la BPC de la ICH.
- Se indicará al personal de los centros clínicos que tenga la responsabilidad de administrar MEDI-534, obtener muestras de suero y lavado nasal o realizar la evaluación clínica de los sujetos del estudio que siga las precauciones universales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para prevenir la transmisión de agentes infecciosos en entornos sanitarios (precauciones universales de la

OMS de 2006). El personal de los centros clínicos debe recordar que los niños que acudan a las visitas por enfermedad podrían estar infectados por virus respiratorios naturales y que han de utilizarse las prácticas adecuadas de control de infecciones. A tenor de su perfil de atenuación en modelos animales, así como en adultos y niños seropositivos, el riesgo de transmisión y enfermedad es inferior con MEDI-534 que con los virus respiratorios circulantes habituales.

- Todo el transporte de MEDI-534 se efectuará de conformidad con las normas para el transporte de OMG y las normativas de transporte de la IATA.
- La vacuna del estudio se conservará a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos en el envase externo original y en un lugar seguro con acceso limitado. Tras la administración, las jeringas de vacuna del estudio utilizadas se pondrán inmediatamente en envases cerrados o bolsas selladas herméticamente y se conservarán para su contabilidad. Tras contabilizarlas y cuadrarlas, las jeringas de vacuna del estudio utilizadas se destruirán en el centro clínico siguiendo los procedimientos del centro para la eliminación de material biológico peligroso. Toda la vacuna del estudio que no se haya utilizado se devolverá al depósito de almacenamiento central de MedImmune en Europa o se eliminará en el centro clínico tras recibir la autorización de MedImmune. La vacuna MEDI-534 se eliminará como “residuo biológico peligroso (también conocido como “residuo médico”) o, como alternativa, podrá realizarse una descontaminación de los residuos mediante esterilización con vapor durante 30 minutos a  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Únicamente se reclutará en el estudio a los sujetos que cumplan todos los criterios de elegibilidad definidos por el protocolo.

Los criterios de exclusión del estudio resumidos en el protocolo excluyen de participar a los sujetos que tengan la posibilidad de entrar en contacto con personas consideradas con riesgo de transmisión secundaria de MEDI-534 en caso de que un sujeto disemine el virus de la vacuna. Los criterios de exclusión ofrecen una referencia sobre el grado de contacto que debe evitarse para reducir al mínimo el riesgo de transmisión a estas poblaciones, lo que incluye:

- Se prevé que el sujeto viva en la misma casa o sea admitido en la misma clase en una guardería con lactantes menores de 6 meses en los 28 días siguientes a cada dosis.
- Contacto previsto con una cuidadora embarazada en los 28 días siguientes a cada dosis.
- Contacto en la casa con una persona inmunodeprimida; el sujeto también deberá evitar un contacto estrecho con personas inmunodeprimidas durante al menos 28 días después de una dosis de la vacuna del estudio.
- Contacto previsto en la casa en los 28 días siguientes a cada dosis con un profesional sanitario que atienda a pacientes inmunodeprimidos o

con un profesional de guarderías que cuide a lactantes menores de 6 meses.

Seguimiento detallado de la seguridad de todos los sujetos reclutados, incluida la diseminación viral.

- Se observará a los sujetos durante un mínimo de 30 minutos después de administrar cada dosis de MEDI-534. Se contará con medidas de urgencia (p. ej., bolsa AMBU, adrenalina o antihistamínicos) para el tratamiento inicial de una reacción alérgica, si procede.
- Los sujetos realizarán tres visitas programadas después de cada dosis (días 7, 12 y 28) para evaluar la diseminación del virus de la vacuna MEDI-534. Además, se exigirá que los sujetos regresen a la clínica a fin de efectuar una visita no programada para evaluación médica y obtención de un lavado nasal basándose en los criterios de enfermedad definidos en el protocolo del estudio para evaluar la diseminación viral con enfermedades coexistentes.
- El representante legal de los sujetos reclutados recibirá un termómetro rectal o axilar digital y llevará un diario de los síntomas (incluida la temperatura corporal) y de los medicamentos o vacunas recibidos durante los 28 días siguientes a cada dosis de MEDI-534.
- Dado que la infección natural por el VRS y el VPI3 en niños pequeños puede provocar infecciones de las vías respiratorias inferiores, como neumonía, bronquitis, bronquiolitis y laringotraqueítis, se realizará un seguimiento activo en los centros para detectar la aparición de enfermedades de las vías respiratorias inferiores atendidas médicamente (EVRI-AM) (entre ellas, sibilancias, bronquiolitis, laringotraqueítis, neumonía, bronquitis, apnea, crepitantes y roncus) durante todo el transcurso del estudio. Cuando se tenga conocimiento de estos acontecimientos, se exigirá a los centros clínicos que los notifiquen al departamento de seguridad de los productos de MedImmune en el plazo de 24 horas. Esto permitirá que MedImmune evalúe la aparición de EVRI-AM durante todo el estudio en tiempo real con arreglo a normas de interrupción predefinidas que se especifican en el protocolo del estudio.
- Todos los sujetos reclutados serán objeto de seguimiento durante al menos 180 días después de la última dosis o hasta el final de la temporada de VRS (definido provisionalmente como el 1 de abril en Europa) después de la última dosis, lo que dure más. Se contactará por teléfono con el representante legal de los sujetos reclutados de forma mensual después de la última visita clínica al cabo de 28 días de la dosis 3 y hasta el final del estudio.

El monitor médico de MedImmune revisará en tiempo real todos los acontecimientos definidos en el protocolo del estudio como acontecimientos de notificación inmediata (ANI), así como el resto de acontecimientos adversos significativos notificados a MedImmune.

- En este estudio se empleará una captura electrónica de datos (CED) para la obtención de datos de los centros clínicos. La aplicación de la CED facilitará la obtención y revisión de los datos de seguridad.

- Según el protocolo del estudio, las EVRI-AM y los acontecimientos adversos (AA) de grado 3/4 se notificarán al departamento de seguridad de los productos de MedImmune en el plazo de 24 horas desde que el centro clínico tenga conocimiento del acontecimiento.

Además del monitor médico, un comité de seguimiento de la seguridad (CSS) también compartirá la responsabilidad de controlar la seguridad durante el estudio.

- El CSS estará constituido por al menos dos médicos de MedImmune sin implicación directa en las operaciones cotidianas del estudio y dos médicos que no son empleados de MedImmune.
- El CSS analizará de forma independiente los datos de vigilancia de la seguridad acumulados y también analizará y aprobará las recomendaciones del monitor médico relativas al aumento de la dosis de manera periódica durante todo el estudio y emitirá recomendaciones con respecto a la realización adicional del estudio.
- El CSS también analizará los datos de seguridad en otros puntos cronológicos en respuesta a las EVRI-AM u otros AA que el monitor médico considere que tienen importancia médica.

En el protocolo del estudio (Interrupción del tratamiento) se resumen los acontecimientos que conllevarían la interrupción de la administración y del reclutamiento de sujetos adicionales hasta la evaluación del acontecimiento en cuestión por el monitor médico y el CSS.

Los procedimientos de seguimiento y control descritos anteriormente garantizan que se evaluará suficientemente la seguridad de los sujetos del estudio durante el transcurso del mismo. Además, la obtención de muestras de lavado nasal a intervalos definidos durante el estudio garantiza que se evaluará adecuadamente el seguimiento de la diseminación viral y, por tanto, el seguimiento de la liberación del OMG.

**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 objeto de investigación (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:	No aplicable
vi) Cepa:	No aplicable
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	No aplicable
viii) Patovar:	No aplicable
ix) Nombre vulgar:	ser humano

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

A los sujetos del estudio se les administrará vacuna de MEDI-534 o placebo por vía intranasal. El mecanismo de acción previsto de la vacuna de MEDI-534 consiste en remedar las respuestas inmunológicas de la infección por el VRS y el VPI3h naturales mediante su replicación en las vías nasales.

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

Ninguna

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:		

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

MEDI-534 es lábil y no sobrevive fuera de una huésped célula a temperatura ambiente durante más de 8 horas. Este estudio se llevará a cabo en centros sanitarios y la administración se realizará por vía intranasal directamente en los sujetos del estudio. Por consiguiente, no se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio se distribuyan ni afecten al ecosistema circundante.

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):	Bovidae
ii) Familia (plantas):	
iii) Género:	<i>Bos</i>
iv) Especie:	taurus
v) Subespecie:	No aplicable
vi) Cepa:	No aplicable
vii) Cultivar/línea de reproducción:	No aplicable
viii) Patovar:	No aplicable
ix) Nombre vulgar:	Vaca

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

Los fenómenos de recombinación son extremadamente raros en los paramixovirus y no se han descrito en la naturaleza. Existe un riesgo mínimo de intercambio de genes entre los virus circulantes de tipo natural y de la vacuna (Bukreyev 2006).

b) De otros organismos al OMG:

Véase el apartado 7a

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Los paramixovirus se replican en el citoplasma celular y no se integran en el genoma del huésped. Los fenómenos de recombinación son extremadamente raros en los paramixovirus y no se han descrito en la naturaleza. Existe un riesgo mínimo de intercambio de genes entre los virus circulantes de tipo natural y de la vacuna (Bukreyev 2006). Asimismo, la ausencia de secuencias génicas humanas y de polimerasas retrovirales codificadas por MEDI-534 supone que el genoma de MEDI-534 se mantiene en forma de ARN durante todo su ciclo vital. Sin la capacidad de convertir el ARN en ADN y con la ausencia de secuencias génicas humanas, es sumamente improbable que se produzca una integración del material genético de MEDI-534 en el genoma del huésped.

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 se han realizado estudios sobre el impacto ecológico de MEDI-534 en ambientes naturales simulados.

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

No existen datos que indiquen que MEDI-534 tendrá algún tipo de efecto sobre la producción agrícola, ecología general, calidad medioambiental o contaminación de la zona de liberación. MEDI-534 no es un organismo modificado genéticamente relacionado con la agricultura. Es un virus animal ARN que se replica en células de mamíferos. El virus de la vacuna de MEDI-534 no puede infectar a microbios ni células vegetales que carecen de receptores para las proteínas F y HN del VPI3h, que son las proteínas responsables de la adhesión y entrada de MEDI-534 en las células huésped. MEDI-534 no persiste en el ambiente. Sólo se mantiene infeccioso fuera de una célula huésped durante menos de 8 horas y resulta inactivado con rapidez por acción de la luz UV, el calor y los cambios de pH. Es sensible a desinfectantes y productos de limpieza habituales, como hipoclorito sódico al 1%, etanol al 70%, glutaraldehído al 2% y detergentes.

El VPI3 bovino (el esqueleto de MEDI-534) está relacionado antigénicamente con

el VPI3h, pero no es virulento en los seres humanos. La cepa Kansas/15626/84 del VPI3b que sirve como esqueleto para la vacuna de MEDI-534 aparece de forma natural en las vacas. El VPI3 bovino es endémico en toda Europa y se encuentra entre los virus diagnosticados con mayor frecuencia en casos de enfermedades respiratorias bovinas. La infección por el VPI3b suele carecer de complicaciones y ser subclínica, de modo que sólo se acompaña de una enfermedad clínica leve. En un estudio clínico se expuso directamente al VPI3b a terneros de tres semanas y únicamente manifestaron signos clínicos muy leves (Vangeel 2007). Sin embargo, en condiciones naturales, la infección por el VPI3b suele acompañarse de una infección por otros virus respiratorios, bacterias o micoplasmas. Se piensa que el VPI3b desempeña una función importante en el complejo de la enfermedad respiratoria bovina al predisponer las vías respiratorias del ganado vacuno a infecciones secundarias (Todd 1975).

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

El estudio será controlado por MedImmune, o la persona que designe, de forma periódica durante todo el período del estudio de conformidad con los principios de control general establecidos en ICH E5. La seguridad de los sujetos del estudio, incluido el control de enfermedades potenciadas por el VRS, se evaluará durante todo el transcurso del estudio. La diseminación viral se evaluará durante el estudio mediante la obtención y evaluación de muestras de lavado nasal. Durante el estudio se evaluará la respuesta inmunitaria a la vacuna de MEDI-534.

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

La diseminación y el impacto de MEDI-534 sobre los ecosistemas son limitados porque la diseminación requiere un contacto íntimo con secreciones nasales infectadas. Este estudio se llevará a cabo en centros sanitarios en los que se administren vacunas pediátricas con frecuencia. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante; por consiguiente, no se ha previsto un control de los efectos sobre el ecosistema. MEDI-534 es un organismo de nivel 1 de seguridad biológica con arreglo a las directrices publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos y, por consiguiente, se considera que entraña un riesgo potencial mínimo para el personal de laboratorio y el ambiente. Las precauciones universales que se exigen en los centros médicos resultan suficientes para evitar su transmisión accidental.

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

Según se ha señalado previamente, existe un riesgo mínimo de intercambio de genes entre los virus naturales circulantes y el virus de la vacuna. Además, la replicación y supervivencia de MEDI-534 dependen de la presencia de un huésped apropiado. Por consiguiente, no se ha previsto controlar otros organismos.

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

No aplicable.

5. Duración del seguimiento

Se controlará a los sujetos desde la administración de la vacuna del estudio hasta el final de la temporada del VRS o 180 días después de la dosis final de vacuna, lo que ocurra más tarde.

6. Frecuencia del seguimiento

La frecuencia de control de la seguridad, inmunogenicidad y diseminación viral se detalla en el protocolo del estudio.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Se indicará a los centros del estudio clínicos que sigan sus procedimientos normales de eliminación de residuos biomédicos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los frascos cuentagotas utilizados y sin utilizar de la vacuna de MEDI-534 se desecharán como residuos biomédicos y se eliminarán con arreglo a los procedimientos normalizados del centro clínico.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Podrían generarse unas 600 jeringas de 0,2 ml de vacuna de MEDI-534 y placebo como residuos. En cada sujeto se obtendrán al menos dos muestras de suero y nueve muestras de lavado nasal. Además, se realizarán exploraciones médicas a cada sujeto según lo definido por el protocolo del estudio.

3(b) Tratamiento de residuos

Se indicará a los centros del estudio clínicos que sigan sus procedimientos normales de eliminación de residuos biomédicos.

**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

La diseminación inesperada de MEDI-534 quedaría limitada a la liberación accidental del contenido de los frascos cuentagotas (0,2 ml en total); por consiguiente, la posibilidad de diseminación sería mínima. MEDI-534 es sensible a desinfectantes habituales y se logra su inactivación física con rapidez mediante irradiación con UV y esterilización con vapor. El virus de la vacuna de MEDI-534 no sobrevive fuera de un huésped a temperatura ambiente durante más de 8 horas.

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

En caso de considerar necesario el uso de procedimientos de descontaminación por cualquier motivo, podrá utilizarse una solución 1:10 recién preparada de lejía doméstica (hipoclorito sódico al 3,5%) y agua.

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

La administración de la vacuna de MEDI-534 se realizará exclusivamente en los centros clínicos incluidos. Por consiguiente, no se prevé que MEDI-534 entre en contacto directo con plantas, animales o suelos.

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

Según se ha descrito anteriormente, hay vigentes controles de procedimiento extensos en relación con el transporte, conservación, administración, eliminación y control de la vacuna de MEDI-534 durante el transcurso del estudio clínico. En caso de producirse un efecto indeseable inesperado, MedImmune seguirá los procedimientos habituales de evaluación del efecto y toma de decisiones relativas a la continuación del estudio.

## **Bibliografia:**

Bukreyev A, Skiadopoulos MH, Murphy BR, Collins PL. Nonsegmented negative-strand viruses as vaccine vectors. *J Virol*. 2006 Nov;80(21):10293-306.

Centers for Disease Control and Prevention. Office of Health and Safety. Laboratory Biosafety Level Criteria. Available at: <http://www.cdc.gov/OD/ohs/biosfty/bmbl4/bmbl4s3.htm>. Accessed on 12 May 2008.

Chanock RM, Murphy BR, Collins PL. Parainfluenza viruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al (eds). *Fields Virology* (4th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: pp. 1341-1379.

Clements ML, Belshe RB, King J, et al. Evaluation of bovine, cold-adapted human and wild-type human parainfluenza type 3 viruses in adult volunteers and in chimpanzees. *J Clin Microbiol* 1991;29:1175-1182.

Counihan ME, Shay DK, Holman RC, et al. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:646-653.

Glezen WP, Frank AL, Taber LH, et al. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984;150:851-857.

Greenberg DP, Walker RE, Lee MS, Reisinger KS, Ward JI, Yogev R, et al. A bovine parainfluenza virus type 3 vaccine is safe and immunogenic in early infancy. *J Infect Dis* 2005;191:1116-1122.

Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases* (5th edition). New York, Churchill Livingstone, 2000; pp. 1782-1801.

Haller AA, Miller T, Mitiku M. and Coelingh KL. Expression of the surface glycoproteins of human parainfluenza virus type 3 by bovine parainfluenza virus type 3, a novel attenuated virus vaccine vector. *J Virol* 2000;74:11626-11635.

Karron RA, Wright PF, Hall SL, Makhene M, Thompson J, Burns BA, Tollefson S, Steinhoff MC, Wilson MH, Harris DO, et al. A live attenuated bovine parainfluenza virus type 3 vaccine is safe, infectious, immunogenic, and phenotypically stable in infants and children. *J Infect Dis*. 1995 May;171(5):1107-14.

Karron RA, Makhene M, Gay K, Wilson MH, Clements ML, Murphy BR. Evaluation of a live attenuated bovine parainfluenza type 3 vaccine in two- to six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 15, 650-654.

Karron RA, Wright PF, Belshe RB, Thumar B, Casey R, Newman F, Polack FP, Randolph VB, Deatly A, Hackell J, Gruber W, Murphy BR, Collins PL. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis*. 2005;191:1093-104.

Skiadopoulos MH, Schmidt AC, Riggs JM, et al. Determinants of the host range restriction of replication of bovine parainfluenza virus type 3 in rhesus monkeys are polygenic. *J Virol* 2003;77:1141-1148.

Todd JD. Immune response of cattle to intranasally or parenterally administered parainfluenza type 3 virus vaccines. *Developments in Biological Standardization* 1975;28: 473-476.

Vangeel I, Ioannou F, Riegler L, et al. Efficacy of an intranasal modified live bovine respiratory syncytial virus and temperature-sensitive parainfluenza type 3 virus vaccine in 3-week-old calves experimentally challenged with PI3V. *Vet J.* 2007; doi:10.1016

World Health Organization. Standard Precautions In Health Care. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/StandardPrectHC.pdf>. Accessed on 19 June 2008.