

**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/21/04
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	18 Enero 2021
d) Título del proyecto:	Un ensayo multicéntrico controlado, aleatorizado, ciego para el observador, de fase II para evaluar la seguridad, reactogenicidad, eficacia e inmunogenicidad de la vacuna en investigación del virus sincitial respiratorio (VSR) de GSK Biologicals basada en las proteínas virales F, N y M2-1 del VSR. codificado por un adenovector derivado de chimpancé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A) cuando se administra por vía intramuscular de acuerdo con un programa de 2 dosis a bebés de 3 a 7 meses en la administración de la primera intervención
e) Período propuesto para la liberación:	La duración del ensayo clínico RSV PED-003 será de aproximadamente Junio 2021 a Junio 2023.

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	GlaxoSmithKline Biologicals Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Bélgica
-------------------------------------	---

**3. Definición del OMG**

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

- |               |   |
|---------------|---|
| Virus ARN     | <input type="checkbox"/>                                  |
| Virus ADN     | <input checked="" type="checkbox"/>                       |
| Bacteria      | <input type="checkbox"/>                                  |
| Hongo         | <input type="checkbox"/>                                  |
| Animal        | <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)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Orden del organismo parental: Adenoviridae

Género del organismo parental: Mastadenovirus

Especies del organismo parental: Subgrupo C del adenovirus de los simios

El OMG ChAd155-RSV es una suspensión vírica de un vector adenoviral recombinante de un adenovirus simio (derivado de chimpancé) serotipo 155 del grupo C (ChAd155) sin capacidad de replicación, que se ha construido mediante ingeniería genética y expresa tres proteínas del virus respiratorio sincitial (VRS/donante): la proteína de fusión F (delecionada en la región transmembrana llamada F0ΔTM), la proteína N de la nucleocápside y la proteína antiterminación de la transcripción M2-1. El vector ChAd155 se deriva del genoma del chimpancé de tipo salvaje Ad tipo 155 (organismo parental) y se aisló de un chimpancé joven y sano alojado en las instalaciones del New Iberia Research Centre (New Iberia Research Centre; The University of Louisiana en Lafayette, LA, EE. UU.) mediante procedimientos estándar. A continuación, se clonó el genoma vírico en un vector plasmídico y posteriormente se modificó con el fin de introducir la deleción de las regiones nativas E1 y E4 al genoma vírico 4, así como la introducción de E4orf6 derivada del Ad5 humano (receptor).

El OMG se presenta en dos formulaciones:  $5 \times 10^{10}$  pv en 0,5 ml y  $1,5 \times 10^{10}$  pv en 0,5 ml. Cada vial es para un solo uso y está listo para usar.

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

Los adenovirus parentales son de naturaleza estable. El OMG (vector ChAd155-RSV) es un adenovirus simio que tras su administración al organismo diana se localiza en el núcleo de la célula hospedadora, aunque no integra su ADN en el genoma de la célula hospedadora. La integración del ADN de adenovirus en el genoma de la célula hospedadora se ha observado como un caso extremadamente

raro en algunos cultivos primarios de líneas celulares humanas.

El vector ChAd155-RSV es producido por una línea celular basada en el riñón embrionario humano (HEK-293) complementada con E1 y modificada para expresar la proteína represora del operón tetraciclina (TetR) y, por lo tanto, capaz de producir altos títulos de vectores adenovíricos recombinantes suprimidos de E1 logrados mediante la represión de la transcripción del transgén durante la propagación del virus. De hecho, en los sistemas convencionales de vectores de adenovirus, la expresión de los transgenes es impulsada por el potente promotor del citomegalovirus humano (CMVhu) que induce altos niveles de expresión de los transgenes, no solo en el tejido diana, sino también en la línea celular empaquetadora (como las células HEK-293) durante la producción del vector. Las pruebas indican que la elevada expresión de transgenes en la línea celular empaquetadora puede interferir con la replicación de adenovirus, lo que da lugar a una reducción del rendimiento del vector y a la inestabilidad genética del vector vírico. La represión de la expresión del transgén durante la propagación del virus se logra mediante la incorporación de dos copias de la secuencia del operador del operón tetraciclina (TetO) por debajo del promotor del transgén CMVhu en la construcción vírica. El control de la transcripción es reversible, y en el hospedador donde no hay expresión de la proteína TetR, el promotor del CMVhu no está bloqueado y la transcripción normal del transgén continúa.

La estructura genética de la vacuna contra los OMG se verifica en diferentes etapas del proceso de producción para demostrar la integridad del vector y la identidad del inserto (como la pauta de restricción y la secuenciación del genoma completo), la pureza, la potencia biológica y la seguridad (como el análisis de los adenovirus competentes replicativos) en la semilla de virus maestra (SVM) y en la sustancia farmacológica (SF). También se realizaron pruebas en la reserva de semillas de virus primarios (RSV) utilizada para obtener la SVM, así como en el producto final para los análisis de identidad, potencia y esterilidad del vector. Todos los análisis de caracterización genética de los productos analizados mostraron la conformidad con las secuencias previstas.

Uno de los factores que pueden afectar a la estabilidad genética es la generación de adenovirus competentes para la replicación (ACR). La formación de ACR puede tener lugar por recombinación homóloga entre el vector vírico ChAd155 y la región E1 del HuAd5 de la célula hospedadora. Aunque el riesgo de incidencia de este acontecimiento se considera muy bajo, el material ChAd155- RSV (SVM y SF) se analiza para detectar la presencia de ACR mediante un ensayo de ACR (especificación: 56 °C), y a agentes químicos como el hipoclorito sódico 1 %, glutaraldehído 2 % y dodecilsulfato sódico 0,25 %.

La reserva de trabajo de virus se conserva a <-60 °C hasta su uso. La estabilidad a largo plazo del medicamento final se ha demostrado hasta 48 meses cuando se conserva a <-60 °C, mostrando que el material alcanza las especificaciones de estabilidad del producto a lo largo de este periodo de tiempo.

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: BG, EE, , FI, IT, GB, PL,

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: GB
- Número de la notificación: GM462.15.81; número EudraCT: 2014-005333- 31; REC: 15/SC/0133., 2018-000431-27.
- Estado miembro de la notificación ES
- - Número de notificación B/ES/16/07; número EudraCT: 2016-000117-76, 2018-000431-27.
- - Estado miembro de la notificación IT - Número de notificación; número EudraCT: 2016-000117-76, 2018-000431-27.
- - Estado miembro de la notificación BE - Número de notificación; número EudraCT: 2018-000431-27.
- - Estado miembro de la notificación FI - Número de notificación; número EudraCT: 2018-000431-27.

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: EE. UU., Canadá, Taiwán, Panamá, Australia, Hong Kong, Sudáfrica, Argentina, Brasil, Colombia, México
- Número de la notificación: No procede

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

GSK Vaccines realizó un estudio de excreción en condiciones GLP (buenas prácticas de laboratorio) para evaluar la excreción en muestras de secreciones y excrementos (heces, orina, hisopos de garganta, saliva y fluido nasal) de ratas Sprague-Dawley mediante RCPtr del elemento de prueba ChAd155-RSV después de una única administración intramuscular seguida de un periodo de observación de 70 días. Además, se llevó a cabo un ensayo de infecciosidad RCPtr sin cumplir GLP en las muestras positivas para evaluar la presencia de partículas vectoriales infecciosas.

En resumen:

- El ChAd155-RSV no se detectó en ninguna de las muestras de secreciones o excrementos recogidas de los animales de control y de los animales tratados con

ChAd155-RSV, con la excepción de 3 muestras de 3 animales distintos del grupo tratado con ChAd155-RSV (1 muestra de orina 6 horas después de la dosis, 1 muestra de heces 24 horas después de la dosis y 1 muestra de saliva 6 horas después de la dosis).

Como confirmación de la exposición, el ChAd155-RSV se detectó el día 70 (es decir, 69 días después de la inyección) en los ganglios linfáticos ilíacos de todos los animales tratados con ChAd155-RSV con valores que oscilan entre 50 y 373 copias/ $\mu$ g de ADN y no se detectó en ningún ganglio linfático ilíaco de los animales de control. • Se determinó que la muestra de orina no contenía partículas víricas infecciosas. La sensibilidad del ensayo de infecciosidad y el bajo número de partículas víricas en las muestras recogidas impidieron el análisis de las muestras fecales y de saliva.

Además, la probabilidad de que ChAd155-RSV se vuelva persistente e invasivo en los hábitats naturales es baja por las siguientes razones:

- La falta de una expresión prolongada del transgén ha hecho que los adenovirus incompetentes de replicación sean vectores víricos atractivos para el desarrollo de vacunas. Poseen un virión estable, lo que permite que las inserciones de genes extraños permanezcan intactas y pueden infectar muchos tipos de células diferentes. El vector ChAd155 que se pretende utilizar en este estudio clínico es deficiente para la replicación, y solamente es capaz de transducir células animales. Además, el genoma del adenovector permanece en localización epicromosómica, evitando el riesgo de integración del virus de ADN en el genoma del hospedador después de la infección de las células hospedadoras (Feuerbach y Crystal 1996).
- El riesgo de que se genere un adenovirus competente para la replicación (ACR) tras la recombinación homóloga, entre el vector vírico ChAd155 y la región E1 del Ad5 humano en la célula hospedadora se considera muy baja, debido a la falta de secuencias homólogas entre las regiones flanqueantes de la región E1 del Ad5 y del adenovirus de chimpancé. Se ha demostrado que la recombinación y producción de ACR no ocurre cuando se propagan en cultivos celulares HEK-293 (Colloca y Folgori 2013), lo cual elimina el problema de producción de ACR durante la fabricación del adenovector. Para controlar este proceso, durante las diferentes fases del proceso productivo del principio activo de ChAd155-RSV se analiza la presencia de ACR (consulte la sección A.3. [c]).
- El ChAd155-RSV no es capaz de sobrevivir fuera de las células del hospedador animal, dado que es defectivo en replicación
- Para reducir al mínimo la liberación del virus de la vacuna vectorial recombinante en el medio ambiente, cada vacuna se produce en condiciones de buenas prácticas de fabricación (BPF) con la manipulación de material vivo en instalaciones de laboratorio adecuadas. Esto es para asegurar que toda liberación de organismos modificados sea contenida, inactivada e incinerada, y se utilice, en la medida de lo posible, el equipo de un solo uso; para evitar la liberación de material genético modificado en el medio ambiente. Además, la administración de la vacuna se llevará a cabo en una sala clínica de acceso restringido donde cualquier desecho/material utilizado para la administración del OMG será esterilizado en autoclave e incinerado después de la vacunación.
- Existe la posibilidad teórica de que se excreten partículas infecciosas al medio ambiente y a la población durante la liberación propuesta. Los adenovirus

recombinados defectivos se han utilizado ampliamente en estudios clínicos, administrándose directamente o utilizando estrategias de terapia celular (contenidos en células). La mayoría de los estudios no han detectado liberación del virus en las muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces) y si se han detectado en orina o saliva, el virus desaparece a los pocos días de la administración. Tras la administración un adenovirus simio E1/E4 delecionado similar (CdAd3), pero expresando el gen del virus de la hepatitis C, se muestra que no se observó excreción del vector vírico (en orina e hisopos de garganta) tras la vacunación intramuscular con adenovirus humano o chimpancé (estudio clínico HCV001, número de EudraCT: 2007-004259-12). En el estudio propuesto, se tomarán medidas para minimizar la diseminación y la transmisión del virus (por ejemplo, mediante el uso de desinfectantes). Además, después de cada vacunación, el lugar de la inyección se cubrirá con una gasa para que absorba los virus que puedan quedar como residuo proveniente de la aguja de la jeringa. La gasa se retirará después de 30 minutos y se desechará como residuo biopeligroso.

Se realizaron estudios de toxicidad y se descartó toda toxicidad tanto del propio vector como del producto de la expresión del transgén, por lo que no se prevén efectos nocivos.

Por último, como la liberación está prevista durante un ensayo clínico y se administrará por vía intramuscular a los pacientes, es muy poco probable que el OMG entre en contacto con el medio ambiente. Como conclusión, el posible impacto medioambiental de la liberación de los OMG es insignificante.

**B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG**

**1. Identificación del organismo receptor o parental**

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales): Adenoviridae
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Adenovirus de los simios del subgrupo C
iv) Subespecie: N/P
v) Cepa: adenovirus de chimpancé serotipo 155 (organismo parental). El organismo receptor contiene deleciones en las regiones E1 y E4 y una sustitución de la región E4 nativa por el E4Orf6 del adenovirus humano 5 (Ad5).
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NP
vii) Nombre vulgar: Adenovirus de chimpancé tipo 155 (ChAd155)

**3. Distribución geográfica del organismo**

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

SÍ <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:		
i) Sí <input type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:		
Atlántico	<input type="checkbox"/>	
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>	
Boreal	<input type="checkbox"/>	
Alpino	<input type="checkbox"/>	
Continental	<input type="checkbox"/>	
Macaronésico	<input type="checkbox"/>	
ii) No <input checked="" type="checkbox"/> El organismo receptor se diseña en un laboratorio, y luego no se encuentra de forma natural en el medio ambiente.		
iii) No se sabe <input type="checkbox"/>		
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?		
SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?		
SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>		

#### 4. Hábitat natural del organismo

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



Otros , (especifíquense):

El hospedador natural del adenovirus ChAd155 es el chimpancé. El adenovirus parental ChAd155 no se encuentra en el ecosistema natural fuera de su hospedador natural. El destinatario es un adenovirus de chimpancé no competente para la replicación, modificado en el laboratorio. No se encuentra en el ecosistema natural. Se ha cultivado en una línea celular basada en el riñón embrionario humano (HEK-293) complementada con E1 y modificada para expresar la proteína represora del operón tetraciclina (TetR), cuyo uso está destinado a la propagación de virus con la eliminación de genes clave para la replicación, como el E1 y el E4.

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede

**5. a) Técnicas de detección**

La infecciosidad del adenovirus ChAd155 se evalúa utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RCPtr) para cuantificar las partículas víricas en las células hospedadoras, y un ensayo inmunocitoquímico con anticuerpo antihexón que ha demostrado reactividad con la proteína hexón ChAd155.

**5. b) Técnicas de identificación**

Consulte la sección B.5. (a) más arriba

**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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

Los adenovirus se clasifican dentro del grupo de riesgo 2, aunque el ChAD155 del que deriva el OMG no es patógeno para humanos. Ni los organismos parentales ni los receptores (adenovirus de simio con delección del gen E1 y, por lo tanto, deficiente para la replicación) están clasificados específicamente por la directiva de la CEE.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

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.

El receptor de la vacuna, el vector derivado del adenovirus de chimpancé ChAd155, es deficiente de replicación, por lo que se considera que no es patógena para los seres humanos ni para otros organismos no diana. Además, los adenovirus no se integran en el genoma del hospedador y no presentan un riesgo de activación de provirus latentes.

### 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No procede. El organismo receptor defectivo en replicación no se generará en los ecosistemas naturales.		
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede. El organismo receptor defectivo en replicación no se generará en el ecosistema donde tenga lugar la liberación.		
c) Modo de reproducción No procede	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: No procede		

### 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 (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

**10. a) Vías de diseminación**

Los adenovirus se transmiten de forma efectiva por contacto directo vía aerosoles contaminados y gotas de agua, e indirectamente vía contacto con objetos contaminados con secreciones respiratorias provenientes de una persona infectada. La dosis mínima infectiva de un adenovirus son 150 unidades formadoras de placa cuando se administra intranasalmente. Los adenovirus también pueden expandirse a través de la vía fecal-oral.

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

Los factores que afectan a la diseminación de adenovirus incluyen la dosis administrada, la formación de aerosoles, y la proximidad de hospedadores no infectados susceptibles a sujetos inmunizados.

**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)**

Consulte la sección A 4,5 y 6

**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 descritas abajo es desarrollar un vector simio adenovírico recombinante defectivo para su replicación capaz de expresar los 3 antígenos del VRS: la proteína de fusión (F) delecionada en las regiones transmembrana y citoplasmáticas (F0ΔTM), la proteína de la nucleocápside

(N) y la proteína antiterminación de transcripción (M2-1) en células infectadas, y activar la respuesta inmunitaria VRS antígeno específica en el hospedador.

El sistema vector ChAd155 se obtuvo por introducción de deleciones en las regiones E1 y E4 del genoma vírico y sustitución de la región E4 nativa por la región E4 de adenovirus tipo 5 humano de lectura abierta (ORF) 6, por lo que es defectivo para su replicación. El ADN del transgén VRS fue clonado en un vector lanzadera bajo el control del promotor de citomegalovirus humano (CMVhu) y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (BGHpA), y su expresión se controla a través del represor bacteriano sensible a tetraciclinas (Stanton, McSharry et al. 2008). El casete de expresión del transgén fue insertado en el esqueleto ChAd155 por recombinación homóloga en E. coli SW102. El virus ChAd155-RSV resultante fue rescatado en una línea celular derivada de HEK-293 expresando el represor Tet, denominada como Procell-92.S mediante transfección, y fue posteriormente amplificada mediante pases seriados.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/> (plásmido que porta el transgén VRS)
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense): Vector del cromosoma artificial bacteriano (BAC) (organismo receptor)	

b) Identidad del vector:

El ADN del transgén VRS fue clonado en un vector lanzadera (plásmido) bajo el control del promotor HCMV con la secuencia TetO insertada por debajo de la caja TATA del promotor HCMV y de la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (BGHPA).

Técnicas de manipulación de ADN estándar en *E. coli* (clonación directa y recombinación homóloga) se usaron para clonar el genoma vírico de ChAd155 en el vector del Cromosoma artificial bacteriano (BAC) y para modificar el vector plasmídico con el fin de introducir la delección de las regiones nativas E1 y E4 así como la introducción de la región Ad5E4orf6. El transgén VRS se introdujo en el plásmido BAC/ChAd155 (DE1, DE4, Ad5E4orf6) mediante recombinación homóloga.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Los vectores se replicarán en una cepa de laboratorio de *E. coli*. El vector adenoviral final solo puede replicarse en células que expresen E1 (como son las células HEK-293 complementadas con E1).

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

gen de resistencia a Kanamicina en el plásmido que contiene el casete del transgén y gen de resistencia a ampicilina en el vector BAC

Otras, (especifíquense) casete de selección Amp-LacZ-SacB en vector BAC

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Un gen de resistencia a kanamicina se inserta en el plásmido que expresa el casete transgén. Sin embargo, después de una recombinación homóloga con el vector que contiene el genoma vírico modificado ChAd155, el gen de resistencia a kanamicina no se presenta en el vector adenoviral recombinante.

Se inserta un cassette de selección incluyendo el gen suicida SacB, gen de resistencia a ampicilina y lacZ (casete de selección Amp-LacZ-SacB) en el vector BAC durante el proceso. No obstante, este casete de selección Amp-LacZ-SacB es sustituido por el casete que contiene el transgén y, por tanto, no está presente en el OMG final.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El fragmento de ADN insertado como transgén VRS en el vector adenoviral de chimpancé (ChAd155) codifica secuencias derivadas de tres proteínas del VRS: proteína F de fusión delecionada en la región transmembrana (F0DTM or F0ΔTM, 528 aminoácidos), la proteína (N) de nucleocápside y la proteína de antiterminación de la transcripción (M2-1). La proteína F se expresa como una proteína única, mientras que las proteínas N y M2-1 se expresan como una proteína de fusión (NM2-1, 594 aminoácidos). El plásmido que expresa el transgén VRS también contiene el promotor HCMV con TetO insertado por debajo de la caja TATA del promotor HCMV para proporcionar el control de la transcripción del transgén en la línea celular empaquetadora.

El genoma viral ChAd155 fue clonado en el vector BAC por recombinación homóloga, en la cepa *E. coli* BJ5183, entre el ADN vírico ChAd155 y el vector BAC del subgrupo C. Las posteriores modificaciones genéticas fueron realizadas para la deleción de E1 y E4 y el reemplazo del E4 nativo por el ORF 6 del adenovirus humano tipo 5 (Ad5).

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- |                             |                                     |  |
|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| i) transformación           | <input checked="" type="checkbox"/> | recombinación homóloga en <i>E. coli</i> |
| 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?

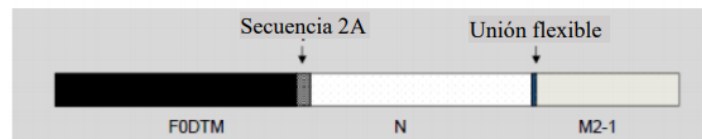
- |                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| i) transformación          | <input type="checkbox"/> |
| ii) microinyección         | <input type="checkbox"/> |
| iii) macroencapsulación    | <input type="checkbox"/> |
| iv) macroinyección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

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El fragmento de ADN insertado como transgén VRS en el vector adenoviral derivado de ChAd155 codifica secuencias derivadas de tres proteínas del VRS: proteína F de fusión delecionada en la región transmembrana (F0DTM o F0ΔTM, 528 aminoácidos), la proteína de nucleocápside (N) y la proteína de antiterminación de la transcripción (M2-1). La proteína F se expresa como una proteína única, mientras que las proteínas N y M2-1 se expresan como una proteína de fusión (NM2-1, 594 aminoácidos). (Figura 1).

Figura 1: Esquema del transgén VRS



F0DTM: Proteína RSV de fusión delecionada en la región transmembrana

El ADN del transgén VRS fue clonado en un vector lanzadera bajo el control del promotor HCMV con la secuencia TetO insertada por debajo de la caja TATA del promotor HCMV y de la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (BGHpA).

El transgén VRS contiene secuencias consenso de codón optimizadas de: F0ΔTM seguidas por un sitio 2A de corte de traducción y luego por las secuencias consenso N y M2-1 fusionadas por una secuencia de unión flexible (N-M2-1). El transgén VRS está bajo el control transcripcional del promotor del citomegalovirus humano (HCMV) y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (BGHpA). La construcción contiene la región 2A del aftavirus del virus de la enfermedad pie y boca entre la proteína F soluble F0ΔTM y los otros dos antígenos VRS, que media el procesamiento de la poliproteína mediante un efecto de traducción denominado salto ribosomal (Donnelly, Luke et al. 2001). Después de la transfección en células de mamífero, tiene lugar el corte y la proteína F soluble se detecta en el sobrenadante del cultivo celular como se esperaba. En cambio, la proteína NM2-1 de fusión se expresa y detecta en la fracción intracelular.

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

Consulte más arriba.

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

Ambas secuencias del promotor del CMV y la poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino promueven la expresión del gen de interés, permitiendo el reconocimiento por la ARN polimerasa para la transcripción, incrementando la estabilidad de las moléculas de ARNm sintetizadas.

La secuencia del operador del operón tetraciclina (TetO) insertada por debajo del promotor del transgén del CMV en la construcción vírica se pretende que ayude a la represión de la expresión del transgén durante la propagación vírica.

Justificación de los antígenos seleccionados para la vacuna:

- La proteína de fusión (F) delecionada en las regiones transmembrana y citoplasmáticas (F0 $\Delta$ MT). La proteína F es el principal antígeno de superficie del virus VRS que está bien conservado entre los subgrupos VRS-A y VRSA. Además, es la principal diana de la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el VRS, que se considera esencial para la protección contra la enfermedad grave asociada al VRS (Magro, Mas et al. 2012).
- La proteína (N) de la nucleocápside es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas de VRS y conocida por ser una fuente de muchos epítomos de linfocitos T (Townsend y Skehel 1984 Anderson, Huang et al. 2010). La proteína N es esencial para la replicación y transcripción del genoma del VRS. Su función principal es la encapsidación del genoma vírico protegiéndolo de las ribonucleasas.
- La proteína de matriz (M2-1) es un factor de antiterminación de la transcripción que es importante para la síntesis eficaz del ácido ribonucleico (ARN) mensajero de secuencia completa, así como para la síntesis del ARNm de lectura policistónica, que es característico de virus ARN de cadena negativa no segmentado. M2-1 es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas de VRS y conocido por ser una fuente de muchos epítomos de linfocitos T (Townsend y Skehel 1984 Anderson, Huang et al. 2010).

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): integrado en el genoma del adenovirus

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí  No

En caso afirmativo, especifíquese:



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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input 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): Mononegavirales
ii) Familia (plantas): Paramyxoviridae
iii) Género: Pneumovirus
iv) Especie: humano
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Virus respiratorio sincitial (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

No

No se sabe

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:

El VRS es un patógeno humano altamente contagioso que causa infecciones de las vías respiratorias (IVR) en personas de todas las edades. Durante el primer año de vida, el 50-70 % de los niños son infectados con VRS y generalmente todos los niños han tenido una infección de VRS en su segundo año de vida. El riesgo de una infección de las vías respiratorias bajas (IVRB) grave asociada al VRS es alto en niños por debajo de los 6 meses de edad y es una causa principal de hospitalización. Aunque las tasas de hospitalización por VRS descienden considerablemente tras los 6 meses de edad, un considerable número de infecciones de VRS en niños de 6-15 años de edad, aún provocan bronquiolitis o (bronco)neumonía, lo cual requiere atención médica (Fisher, Gruber et al. 1997). Una infección previa con VRS no previene infecciones posteriores. Por lo tanto, la reinfección con VRS ocurre a lo largo de la vida de la persona y es frecuente en todos los grupos de edad (Simoes 1999 Krilov 2011). Estas reinfecciones generalmente cursan sin diagnosticar porque se presentan normalmente como una infección aguda frecuente de las vías respiratorias altas. Sin embargo, en personas más vulnerables (p. ej., sujetos inmunodeprimidos o de edad avanzada) las reinfecciones también pueden provocar una enfermedad grave (Graham 2011).

Los antígenos VRS usados en la vacuna contra el VRS en investigación corresponden a tres proteínas del VRS: la proteína de fusión (F) deletada en las regiones transmembrana y citoplasmática (F0ΔTM), la proteína de nucleocápside (N) y la proteína antiterminación de transcripción (M2-1).

La proteína F de VRS es un antígeno principal de superficie e interviene en la fusión vírica a las células diana. La proteína F es un conocido antígeno protector, que está altamente conservado entre los subgrupos y cepas de VRS. La proteína F es una diana de los anticuerpos neutralizantes, incluyendo el anticuerpo monoclonal neutralizante del VRS Synagis. Es considerada esencial para la protección contra la enfermedad grave asociada al VRS (Magro, Mas et al. 2012). La delección de la región transmembrana y el tallo citoplasmático permite la secreción de la proteína F0ΔTM.

La proteína N es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas de VRS y conocida por ser una fuente de muchos epítomos de linfocitos T (Townsend and Skehel 1984). La proteína N es esencial para la replicación y transcripción del genoma del VRS. La función principal de la proteína N es la encapsidación del genoma vírico con el fin de la transcripción del ARN, replicación y empaquetamiento y le protege de las ribonucleasas.

La M2-1 es un factor de antiterminación de la transcripción que es importante para la síntesis eficaz de los ARN mensajeros de secuencia completa (ARNm), así como para la síntesis de los ARNm de lectura policistónica, que son característicos de virus ARN de cadena negativa no segmentado. La M2-1 es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas de VRS y conocida por ser una fuente de muchos epítomos de linfocitos T (Townsend and Skehel 1984).

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"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>En términos de clasificación de riesgo, el Virus Respiratorio Sincitial es considerado como un agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados a la exposición a agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC). La designación de grupo 2 hace referencia a agentes que pueden causar enfermedades humanas y pueden ser un riesgo para los trabajadores, que no es probable que se propaguen a la población y para los cuales normalmente existe una profilaxis efectiva o tratamiento disponible.</p>	

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

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

#### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

<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>Especifíquese</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 type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/>                      No <input checked="" type="checkbox"/>                      No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese:</p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Consulte la 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 es defectivo en replicación y no es considerado patógeno para el huésped y organismos no diana.</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> <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</p> <p>Para obtener información relevante especificada en el Anexo III A, punto II(A)(11)(d), consulte las secciones B.7(b) y D.3.(b). No se espera que el OMG tenga algún efecto tóxico o alérgico. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, pueden ocurrir reacciones alérgicas sistémicas inmediatamente después de la vacunación. Sin embargo, serán acontecimientos muy raros y se estima que pueden ocurrir desde una de cada 450.000 vacunaciones, hasta una de cada 1.000.000 de vacunaciones para las vacunas que no contienen alérgenos como gelatina o proteína de huevo (Zent, Arras-Reiter et al. 2002). Durante el estudio, todos los lactantes de todas las etapas permanecerán bajo observación (seguimiento visual y medición de las constantes vitales) en el centro del estudio durante al menos 30 minutos después de la vacunación. El estudio propuesto se lleva a cabo en lactantes de 3 a 7 meses, que probablemente no estén expuestos al VSR. La vacunación intramuscular (IM) suele desencadenar una reacción inflamatoria local transitoria y autolimitada. Esto suele significar enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad. La mayoría de los síntomas sistémicos observados en un ensayo clínico con un producto similar llevado a cabo en adultos sanos (vacuna basada en adenovirus de chimpancé conChAd3 como vector para la vacunación contra la hepatitis C) a las dosis que se usan en este ensayo clínico no excedieron de intensidad leve [HCV001 informe del estudio clínico, 2011]. Fatiga, dolor de cabeza y malestar fueron los acontecimientos adversos sistémicos generales notificados con más frecuencia. La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna ChAd155-RSV se han evaluado en adultos sanos de entre 18 y 45 años de edad (estudio 201974 [RSV PED-001; NCT02491463]). No hubo problemas de seguridad significativos identificados hasta el día 60 en el estudio RSV PED-001. En general, la vacuna ChAd155-RSV dosis altas (5 x 10<sup>10</sup> pv) parece ser más reactógena (local y</p>		

general) que la vacuna ChAd155-RSV dosis bajas (5 x 10<sup>9</sup> pv); sin embargo, el perfil de reactogenicidad fue inferior que el observado en el grupo Bexsero. Ninguna alerta de seguridad a partir de la evaluación de los parámetros de hematología (hemoglobina, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y TTPA) se observó en los sujetos que recibieron la vacuna ChAd155-RSV. No se observaron reducciones significativas en el recuento de plaquetas ni cambios clínicamente significativos en los parámetros de coagulación hasta 30 días después de la dosis 2. Se observó un aumento de aproximadamente 2,4 veces en los títulos de anticuerpos neutralizantes del VRS-A (título medio geométrico [GMT] desde el inicio) tanto en la dosis baja del VRS como en la dosis alta del VRS después de la dosis 1. No se observó ningún efecto de refuerzo después de la dosis 2. Con el ELISpot se observó una respuesta de linfocitos B de secreción a anticuerpos anti-IgG, IgM e IgA y una respuesta de los linfocitos T de secreción a IFN- $\gamma$  específicos de las F, N y M2-1 del VRS en el grupo de dosis altas del VSR después de la primera dosis. No se observó ninguna respuesta de refuerzo después de la segunda vacunación. No se observó ninguna respuesta de los linfocitos T CD4 inducida por una vacuna específica con la tinción intracelular (ICS). En el caso de los linfocitos T CD8, solo se observó una ligera respuesta de CD8 IFN- $\gamma$  a N con ICS en algunos sujetos. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo de fase I (RSV Ped-002) con lactantes seropositivos al VSR de 12 a 23 meses (EudraCT: 2016-000117-76) titulado: “Ensayo multicéntrico controlado, aleatorizado, ciego para el observador, de fase I/II para evaluar la seguridad, reactogenicidad, eficacia e inmunogenicidad de la vacuna en investigación del virus sincitial respiratorio (VSR) de GSK Biologicals basada en las proteínas víricas F, N y M2-1 del VSR codificado por un adenovector derivado de chimpancé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A) cuando se administra por vía intramuscular de conformidad con un programa de 0, 1 mes a lactantes de 12 a 23 meses”. En general, los resultados recibidos hasta la fecha no sugieren ninguna preocupación con respecto a los datos de reactogenicidad o seguridad. La reactogenicidad del ChAd155-RSV parece ser similar a la observada después de la administración del placebo, con la excepción de la fiebre, que parece notificarse con mayor frecuencia después de la administración de RSV-Hd. No se han notificado hospitalizaciones debido a RSV-LRTI en los grupos de tratamiento de ChAd155-RSV. Asimismo, no se han notificado AAEI de hemorragias espontáneas o excesivas. No se identificaron problemas de seguridad a partir de la evaluación de los parámetros hematológicos en el plazo de los 60 días posteriores a la vacunación en los sujetos que recibieron el ChAd155-RSV. Además, no se han cumplido las normas de retención del estudio y el IDMC o el iSRC no han planteado ninguna preocupación a través de la revisión continua de los datos de seguridad sin enmascaramiento. Se observó un aumento específico de los títulos de neutralización del anti-RSV-A después de la administración de la primera dosis de ChAd155-RSV. No se observó ningún efecto de refuerzo después de la administración de la segunda dosis. Los muy limitados resultados del CMI disponibles sugieren que la vacuna candidata ChAd155-RSV induciría un linfocito T CD4+ con un perfil de respuesta similar al de la célula Th1, mientras que no se observa ninguna inducción de linfocitos T CD4+ Th2 o Th17. Partiendo del perfil de seguridad satisfactorio del día 61 del estudio RSV PED-002 y teniendo en cuenta la recomendación del IDMC, RSV PED-011 está actualmente en curso para que se evalúe más a fondo la

seguridad/reactogenicidad e inmunogenicidad de los niveles de dos dosis de la vacuna ChAd155-RSV en lactantes de 6 y 7 meses de edad, que probablemente no estén expuestos al VRS. El estudio tiene el potencial de excluir estadísticamente un nivel de riesgo de "enfermedad del VRS aumentada inducida por la vacuna", asociada a los ensayos anteriores de la vacuna FI-RSV. La inscripción de los participantes en el estudio ha concluido. Todos los datos no clínicos disponibles sugieren que la vacuna ChAd155-RSV en desarrollo tiene perfiles de inmunogenicidad eficacia, biodistribución y tolerabilidad/toxicidad aceptable para llevar a cabo el ensayo clínico. Aunque los adenovirus humanos pueden causar más infecciones en niños y en población inmunodeprimida, ChAd155-RSV es deficiente para su replicación y procede de una especie de chimpancé, y, por lo tanto, se considera que no es patógeno. Más aún, se tomarán precauciones extremas durante la selección de pacientes, de forma que los niños con cualquier enfermedad de inmunodeficiencia o inmunodepresora confirmada o sospechada o que presenten cualquier enfermedad que, según el juicio del investigador, pudiera hacer que la inyección del OMG no fuera segura, serán excluidos del estudio. Además, el OMG no presenta riesgo de integración o activación de provirus latentes. Ya que su replicación es deficiente, el OMG no se espera que muestre capacidad de colonización. Asimismo, se ha detectado que no hay probabilidad de generación de ACR, ya que se ha evaluado en diferentes etapas del proceso de producción de la vacuna. Por último, no se expresan genes de resistencia a antibióticos en el OMG excluyendo patrones de resistencia a antibióticos.

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

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

No hay técnicas previstas para detectar e identificar el OMG en el medio ambiente en el contexto del ensayo clínico propuesto.

Aunque no se va a analizar la presencia del OMG en las muestras de pacientes, la técnica que permitirá su detección es la PCR cuantitativa (qPCR)

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad de ChAd-hliHBV se confirma por secuenciación de ADN del genoma completo. Se realizan pruebas de identificación tanto del vector como del inserto en varios pasos durante la fabricación del producto usando diversos métodos, que incluyen: PCR, análisis de restricción y Western blot de expresión del transgén.

#### F. Información sobre la liberación

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

La liberación será la administración del producto, en habitaciones del hospital, por inyección intramuscular (IM) a los pacientes, como parte de un estudio clínico internacional multicéntrico. El ensayo clínico es un ensayo fase II que se realizará en niños entre 3 y 7 meses (con una baja probabilidad de exposición natural al VRS

antes de la inclusión en el estudio). El OMG ChAd155-RSV se ha desarrollado como vacuna preventiva para la vacunación activa de lactantes para la prevención de cualquier infección de las vías respiratorias bajas (bronquiolitis y [bronco]neumonía) asociadas al VRS (subtipos A y B). La vacuna en desarrollo ChAd155-RSV será administrada a 880 sujetos en total. Como control, 440 sujetos serán vacunados con placebo. El propósito de este ensayo es proporcionar información decisiva sobre el perfil de seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna ChAd155-RSV en niños que probablemente no estén expuestos al VRS. En este estudio también se evaluará si existe un riesgo de "enfermedad del VRS inducida por la vacuna" después de la vacunación de los niños de 3 a 7 meses, que probablemente no estén expuestos al VRS, con la vacuna ChAd155-RSV.

La liberación se llevará a cabo por personal especializado y formado. Las instrucciones detalladas de cómo prevenir la contaminación por la vacuna serán proporcionadas a todo el personal implicado en la manipulación de este producto. No se esperan beneficios significativos para el medio ambiente tras la liberación del OMG en este 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"/>
En caso afirmativo, especifíquese: Los adenovirus simios no se encuentran de forma natural en el medio ambiente de la localización geográfica que rodea a los centros del estudio donde tendrá lugar la administración del OMG ChAd155-RSV.	

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>ChAd155-RSV será administrado en los centros hospitalarios de la siguiente tabla. Es posible que se añadan otros centros en el futuro si el estudio no inscribe como está previsto.</p>
<b>Centros del Estudio</b>
Hospital General de Catalunya, Barcelona
Hospital Quironsalud Malaga, Málaga
Hospital Universitario La Paz, Madrid
Hospital Materno-Infantil de Malaga, Málaga
FISABIO, Valencia
Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Hospital General de Castellon, Castellón
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, La Coruña
Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla
Hospital Universitari Arnau de Vilanov, Lleida
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</p> <p>No se requiere un área específica para la liberación. La liberación del OMG tendrá lugar en un hospital o sala de exploración del hospital de tamaño estándar</p>

que se haya designado dentro de cada una de las instituciones clínicas específicas

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

La vacuna del estudio debe conservarse a las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta en un lugar seguro y cerrado. El espacio de conservación que se usará para los medicamentos de investigación debe ser claramente delimitado y separado físicamente de todos los demás fármacos, muestras/artículos contenidos en el almacén. El acceso al equipo de conservación (frigorífico/cámara fría/congelador) debe estar restringido a personal autorizado. El OMG se transportará de su lugar de conservación a la habitación del hospital para la administración al paciente en contenedores rígidos y sellados para asegurarse de que la probabilidad de un derrame accidental se reduce al mínimo.

Las superficies ambientales y los dispositivos médicos deben limpiarse periódicamente con un desinfectante hospitalario. Todos y cada uno de los residuos deben eliminarse de conformidad con los procedimientos locales para residuos con riesgo biológico.

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

No procede, ya que la liberación se producirá durante un ensayo clínico realizado en un ámbito hospitalario.

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

No procede, ya que la liberación se producirá durante un ensayo clínico realizado en un ámbito hospitalario.

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

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

En este estudio se evaluarán dos pautas de administración de la vacuna: dos dosis de  $5 \times 10^{10}$  partículas víricas (pv) de la vacuna ChAd155-RSV se administrarán por vía intramuscular (muslo anterolateral). Para las dos dosis de la pauta de un intervalo de aproximadamente un mes entre la administración de la dosis se utilizará.

La vacuna ChAd155-RSV en investigación se administrará, aproximadamente, a 880 sujetos. En el mismo centro, los lactantes se vacunarán secuencialmente, separados por un intervalo mínimo de 60 minutos para permitir la monitorización de cualquier acontecimiento agudo (p. ej., reacción de hipersensibilidad).

En total, se estima que, en este estudio (en todos los países implicados), se administren  $400 \times 10^{11}$  pv, correspondiente a un máximo de 3.000 viales (pacientes adicionales para el recuento de pérdida). Si es necesario aumentar el tamaño de la muestra, se liberarán en el país dosis adicionales del mismo lote de la vacuna ChAd155 RSV ( $5 \times 10^{10}$  pv/dosis).

b. Duración de la operación:

Cada vacunación dura unos pocos minutos. El estudio total de cada sujeto durará aproximadamente 24 meses.

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

El OMG se destina para su uso clínico solamente de conformidad con el suministro del protocolo clínico. La cantidad del ChAd155-RSV suministrado al centro en un momento dado se limita a la necesaria para la administración de los pacientes y el acceso al producto está restringido al personal autorizado. La vía de administración ha sido elegida para minimizar la posible excreción del paciente.

El OMG se suministrará a los centros médicos en viales sellados que estén debidamente etiquetados y empaquetados. La preparación y administración del producto se realizará por personal formado, bajo la responsabilidad del investigador, de conformidad con un protocolo clínico y respetando las normas de las Buenas Prácticas Clínicas.

Los viales se importarán desde Bélgica y se conservarán en congeladores a <-60°C en el centro médico hasta su uso.

Se señala que la punción con la aguja del vial taponado que contiene el vector vírico es una fuente potencial de aerosoles.

La superficie que se utiliza para preparar el OMG para su inyección se descontaminará antes y después de cada manipulación con una solución de hipoclorito sódico al 1%. Todos los transportes de la preparación del OMG deben realizarse con un contenedor sellado, claramente etiquetado con el símbolo de riesgo biológico. Además, los empleados seguirán la política del hospital o centro médico recomendada para la manipulación de vacunas de OMG de vector vírico.

Cualquier material contaminado será retirado de la sala y mantenido en contenedores sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como residuo médico con riesgo biológico. Algunas instituciones pueden requerir que los residuos contaminados de los OMG sean destruidos por separado de otros residuos de los laboratorios de virología.

No hay ninguna prueba biológica diseñada expresamente para determinar si el personal que manipula este OMG ha sido infectado.

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

No procede. Todas las administraciones del OMG se realizarán en habitaciones convencionales de hospital en las instituciones de la lista.

6. 6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna pediátrica candidata

de VRS (vacuna ChAd155-RSV) se han evaluado en adultos sanos de entre 18 y 45 años de edad (estudio 201974 [RSV PED-001; NCT02491463]). No hubo problemas de seguridad significativos identificados hasta el día 60 en el estudio RSV PED-001. En general, la vacuna ChAd155-RSV dosis altas (5 x 10<sup>10</sup> pv) parece ser más reactógena (local y general) que la vacuna ChAd155-RSV dosis bajas (5 x 10<sup>9</sup> pv); sin embargo, el perfil de reactogenicidad fue inferior que el observado en el grupo Bexsero. Ninguna alerta de seguridad a partir de la evaluación de los parámetros de hematología (hemoglobina, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y TTPA) se observó en los sujetos que recibieron la vacuna ChAd155-RSV. No se observaron reducciones significativas en el recuento de plaquetas ni cambios clínicamente significativos en los parámetros de coagulación hasta 30 días después de la dosis 2. Se observó un aumento de aproximadamente 2,4 veces en los títulos de anticuerpos neutralizantes del VRS-A (título medio geométrico [GMT] desde el inicio) tanto en la dosis baja del VRS como en la dosis alta del VRS después de la dosis 1. No se observó ningún efecto de refuerzo después de la dosis 2. Con el ELISpot se observó una respuesta de linfocitos B de secreción a anticuerpos anti-IgG, IgM e IgA y una respuesta de los linfocitos T de secreción a IFN- $\gamma$  específicos de las F, N y M2-1 del VRS en el grupo de dosis altas del VRS después de la primera dosis. No se observó ninguna respuesta de refuerzo después de la segunda vacunación. No se observó ninguna respuesta de los linfocitos T CD4 inducida por una vacuna específica con la tinción intracelular (ICS). En el caso de los linfocitos T CD8, solo se observó una ligera respuesta de CD8 IFN- $\gamma$  a N con ICS en algunos sujetos.

Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo de fase I (RSV Ped-002) con lactantes seropositivos al VSR de 12 a 23 meses (EudraCT: 2016-000117-76) titulado: “Ensayo multicéntrico controlado, aleatorizado, ciego para el observador, de fase I/II para evaluar la seguridad, reactogenicidad, eficacia e inmunogenicidad de la vacuna en investigación del virus sincitial respiratorio (VSR) de GSK Biologicals basada en las proteínas víricas F, N y M2-1 del VSR codificado por un adenovector derivado de chimpancé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A) cuando se administra por vía intramuscular de conformidad con un programa de 0, 1 mes a lactantes de 12 a 23 meses”. En general, los resultados recibidos hasta la fecha no sugieren ninguna preocupación con respecto a los datos de reactogenicidad o seguridad. La reactogenicidad del ChAd155-RSV parece ser similar a la observada después de la administración del placebo, con la excepción de la fiebre, que parece notificarse con mayor frecuencia después de la administración de RSV-Hd. No se han notificado hospitalizaciones debido a RSV-LRTI en los grupos de tratamiento de ChAd155-RSV. Asimismo, no se han notificado AAEI de hemorragias espontáneas o excesivas. No se identificaron problemas de seguridad a partir de la evaluación de los parámetros hematológicos en el plazo de los 60 días posteriores a la vacunación en los sujetos que recibieron el ChAd155-RSV. Además, no se han cumplido las normas de retención del estudio y el IDMC o el iSRC no han planteado ninguna preocupación a través de la revisión continua de los datos de seguridad sin enmascaramiento. Se observó un aumento específico de los títulos de neutralización del anti-RSV-A después de la administración de la primera dosis de ChAd155-RSV. No se observó ningún efecto de refuerzo después de la administración de la segunda dosis. Los muy limitados resultados del CMI disponibles sugieren que la vacuna candidata ChAd155-RSV induciría un linfocito T CD4<sup>+</sup> con un perfil de respuesta similar al de la célula Th1, mientras que no se observa ninguna inducción de

linfocitos T CD4+ Th2 o Th17.

Partiendo del perfil de seguridad satisfactorio del día 61 del estudio RSV PED-002 y teniendo en cuenta la recomendación del IDMC, RSV PED-011 está actualmente en curso para que se evalúe más a fondo la seguridad/reactogenicidad e inmunogenicidad de los niveles de dos dosis de la vacuna ChAd155-RSV en lactantes de 6 y 7 meses de edad, que probablemente no estén expuestos al VRS. El estudio tiene el potencial de excluir estadísticamente un nivel de riesgo de "enfermedad del VRS aumentada inducida por la vacuna", asociada a los ensayos anteriores de la vacuna FI-RSV. La inscripción de los participantes en el estudio ha concluido.

**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: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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

<p>El OMG ChAd155-RSV es una vacuna basada en un vector vírico recombinante en el que se ha insertado las secuencias que codifican para los antígenos del VRS con el fin de estimular la respuesta inmunitaria humoral y celular en el hospedador.</p> <p>La inmunidad inducida de forma natural por el virus VRS no previene la reinfección, y estas son frecuentes a lo largo de la vida El OMG ChAd155-RSV se considera una solución adecuada para inducir una respuesta inmunitaria equilibrada y más eficaz contra el virus VRS en una población sin tratamiento.</p> <p>El OMG ChAd155-RSV VRS codifica 3 proteínas del VRS que se ha demostrado previamente que desencadenan respuestas inmunitarias específicas en el hospedador:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La proteína de fusión (F) deletionada en las regiones transmembrana y citoplasmática (F0ΔTM) es el mayor antígeno de superficie del VRS y se considera esencial para la protección frente a la presentación grave de la enfermedad por VRS (Magro, Mas et al. 2012).</li><li>• La proteína de la nucleocápside (N) es esencial para la replicación y la transcripción del genoma del VRS. Es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas de VRS y conocido por ser una fuente de muchos epítomos de linfocitos T (Townsend y Skehel 1984 Anderson, Huang et al. 2010).</li><li>• La proteína de la matriz (M2-1) es un factor antiterminación de la transcripción, que es importante para la síntesis eficaz de algunas moléculas de ARN que son características de los virus de ARN de cadena negativa no</li></ul>
--

segmentados. M2-1 es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas de VRS y conocido por ser una fuente de muchos epítomos de linfocitos T (Townsend y Skehel 1984 Anderson, Huang et al. 2010).

Los antígenos N y M2-1 se incluyeron en la vacuna como fuente de epítomos de linfocitos T para la inducción de la inmunidad celular.

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

La posibilidad de transferencia de genes con otras especies es mínima bajo las condiciones de liberación del OMG propuestas. Como se menciona en la sección F, el OMG se administrará a los sujetos en una habitación estándar de hospital y es poco probable que entre en contacto con otras especies animales.

Las características fenotípicas del vector ChAd155 limitan aún más cualquier posibilidad de transferencia génica, ya que es deficiente en replicación y, como tal, no es patógeno..

Para conseguir que los genes víricos sean intercambiados desde o hasta el OMG, con el genoma de otro tipo de especie salvaje de adenovirus, las células susceptibles tendrían que ser simultáneamente infectadas con adenovirus de simio salvaje, lo que es extremadamente improbable. Aunque la transmisión de los adenovirus entre especies, particularmente entre humanos y primates no humanos no ha sido demostrada, la transmisión horizontal de estos virus entre humanos y primates no humanos tiene más probabilidad de ocurrir en lugares donde haya un contacto físico estrecho entre estas especies, como en zoológicos o en instalaciones animales (Wevers, Metzger et al. 2011).

Además, la información genética incluida en el vector ChAd155 permanece epicromosomal en las células infectadas, así se elimina el riesgo de que el ADN vírico se integre en el genoma del hospedador.

**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: En comparación con el adenovirus de simio parental, el OMG se ha modificado para ser defectivo en replicación, y no hay pruebas para creer que la integración de transgenes del VRS en el OMG pueda favorecer la selección posterior a la liberación que incremente la invasividad del virus.

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

La liberación del OMG propuesta en esta solicitud, en la que el OMG se administra a los sujetos en un hospital, hace que sea muy poco probable que se produzca un contacto del OMG con organismos no diana del ecosistema. En el caso de una administración inesperada a organismos no diana, no se espera diseminación debido a que el OMG no es capaz de realizar un ciclo de replicación vírica completo y, por

tanto, es inviable la diseminación tanto en organismos diana como no diana.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

No procede. Sin embargo, la posibilidad de que el personal del hospital se inyecte la vacuna de forma accidental puede ocurrir. Dado que la administración de la vacuna la realizará personal médico formado, este riesgo es mínimo. La transmisión del virus a los miembros de su familia también se considera poco probable. De hecho, el lugar de la inyección se cubrirá con una gasa para que absorba los virus que puedan quedar como residuo proveniente de la aguja de la jeringa (consulte la sección I).

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

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

Muy poco probable por las mismas razones descritas en la sección G.3.

b) De otros organismos al OMG:

Muy poco probable por las mismas razones descritas en la sección G.3.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

No se dispone de datos. Sin embargo, los estudios de toxicidad descartan efectos tóxicos o patógenos derivados 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 se dispone de datos

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

No procede

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

Los adenovirus recombinantes defectivos han sido ampliamente utilizados en estudios clínicos, y se han administrado directamente o mediante estrategias relacionadas con terapia celular (en el interior de una célula). La mayoría de los estudios realizados no ha detectado liberación de virus en muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces), y los pocos que ha detectado el OMG en orina o saliva, normalmente desaparece transcurridos dos días tras la administración. Es importante señalar que en ningún caso se detectaron adenovirus capaces de replicarse para indicar la incidencia de casos de recombinación in vivo (Zhu, Grace et al. 1999).

No se ha previsto en la presente propuesta ni en el estudio que ya se está llevando a cabo, ninguna detección vírica específica de ChAd155-RSV en líquidos biológicos o en sangre.

La liberación del OMG en el estudio clínico tiene la intención de desencadenar una respuesta inmunitaria contra tres proteínas del VRS codificadas en el genoma del OMG. Por tanto, la monitorización de los efectos del OMG se realizará estudiando la inmunidad humoral y celular a diferentes tiempos tras la administración del OMG.

También se llevará a cabo una monitorización de los efectos secundarios del tratamiento durante el ensayo mediante exploraciones físicas, análisis de sangre, frotis nasal y la comunicación de los acontecimientos adversos. La evaluación de la seguridad de los pacientes se llevará a cabo desde la participación de los pacientes en el ensayo clínico hasta la última visita del estudio (consulte los detalles en el protocolo adjunto).

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

No se han desarrollado métodos adicionales para la monitorización de los efectos del OMG en el ecosistema, dado que no se encuentra en el medio ambiente de forma natural

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

La probabilidad de que se produzca una transferencia de material genético a otro organismo es muy baja (consulte la sección H.7.) No se han establecido medidas adicionales para la detección de la transferencia de material genético desde el OMG a otros organismos durante la liberación propuesta

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

No procede: El OMG se administra solo a pacientes mediante inyección intramuscular en una habitación del hospital, tal y como se describe en la sección F. Además, las muestras biológicas se tomarán en el mismo lugar.

### 5. Duración del seguimiento

La evaluación de la seguridad de los pacientes se realizará a lo largo de la participación de los pacientes en el ensayo clínico y hasta la finalización del estudio (día 365).

## 6. Frecuencia del seguimiento

De acuerdo con el calendario del estudio que se suministra en el protocolo del estudio clínico, los sujetos se monitorizarán de forma sistemática para controlar la seguridad y el desenlace médico durante las visitas planificadas a lo largo de todo el periodo de liberación del OMG (desde la primera visita del estudio del primer sujeto [FPFV] hasta la última visita del último sujeto [LPLV]).

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La habitación del hospital utilizada para la preparación y la administración de la vacuna del OMG se limpiará con hipoclorito sódico al 1 % inmediatamente después de la administración.

Después de cada vacunación, el sitio de inyección se cubrirá con una gasa para que absorba los virus que puedan quedar como residuo proveniente de la aguja de la jeringa. La gasa se eliminará como residuos biopeligrosos, de conformidad con las directrices o los procedimientos normalizados de trabajo en el centro hospitalario.

Todas las manipulaciones que se lleven a cabo tras la liberación serán realizadas por personal formado en el manejo de residuos con riesgo biológico.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Tras la administración, todos los materiales que hayan estado en contacto con la vacuna durante el estudio se desecharán inmediatamente en el contenedor de residuos biopeligrosos y se anotarán para el recuento.

Tras la conciliación y el recuento, el material del estudio utilizado y la vacuna del estudio no utilizada serán destruidos por el centro médico siguiendo los procedimientos institucionales para la eliminación del material de riesgo biológico.

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

A partir del protocolo del estudio, 440 sujetos serán incluidos en la cohorte que recibe ChAd155-RSV. Cada participante recibirá dos dosis de vacuna. Dado que se trata de un estudio multicéntrico que se realizará en varios países, los sujetos se podrán incluir en cualquiera de los centros de la lista de la sección F.3.(a).

La vacuna ChAd155-RSV se suministra en un vial de cristal, cerrado con tapón gris de goma sellado con una caperuza de aluminio. Teniendo en cuenta la configuración de este acondicionamiento, los residuos generados supondrán un total de 900 viales de vacuna y sus correspondientes agujas, jeringuillas, acondicionamientos secundarios, guantes, batas desechables, vendajes y esparadrapos necesarios para los 440 sujetos inscritos en esta cohorte.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Los residuos generados durante el transcurso del estudio se destruirán en el centro, siguiendo los procedimientos locales de la propia institución (p. ej., autoclave, incineración o tratamiento con hipoclorito sódico) por personal con formado en la eliminación de residuos con riesgo biológico.

Cuando finalice la fase del tratamiento del estudio, todas las vacunas del estudio no utilizadas serán destruidas en el centro, de conformidad con los procedimientos del centro o institucionales aceptados, por personal formado en la eliminación de residuos con riesgo biológico; o bien por una entidad autorizada contratada por el centro.

También tras la finalización de la fase del estudio, cada centro participante preparará un listado resumen de todas las vacunas del estudio recibidas, no utilizadas, utilizadas parcialmente y destruidas.

## J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

### 1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

En caso de contaminación (contaminación de la piel, inyección accidental con la aguja u otra herida por punción, contaminación de los ojos), el personal encargado de la preparación, el acondicionamiento o la manipulación del producto notificará al investigador principal y al resto de personal que requiera notificación según la política institucional. Todo el personal recibirá formación sobre los procedimientos de actuación en caso de liberación accidental.

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

Consulte la 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 procede

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

Los pacientes incluidos en el ensayo clínico son sometidos a una monitorización para la detección de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (AAG) de conformidad con el protocolo. Cada AAG se recogerá y evaluará por el personal del hospital y el promotor del estudio, y se informará a las autoridades reguladoras, cuando sea necesario. Los acontecimientos adversos se registrarán y notificarán de conformidad con los procedimientos detallados en el protocolo del estudio clínico. Teniendo en cuenta las medidas de control que tendrán lugar durante el transporte, la conservación, la administración, la eliminación y la monitorización de la administración del OMG, el riesgo de liberación accidental del OMG al medio ambiente, así como la probabilidad de que se produzca un efecto no deseado, se

considera muy bajo.

#### BIBLIOGRAFÍA:

- Anderson, R., Y. Huang, et al. (2010). "Prospects for defined epitope vaccines for respiratory syncytial virus." Future Microbiol 5(4): 585-602.
- Barnes, E., A. Folgori, et al. (2012). "Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man." Sci Transl Med 4(115): 115ra111.
- Biswas, S., M. D. Dicks, et al. (2011). "Transgene optimization, immunogenicity and in vitro efficacy of viral vectored vaccines expressing two alleles of *Plasmodium falciparum* AMA1." PLoS One 6(6): e20977.
- Colloca, S., E. Barnes, et al. (2012). "Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species." Sci Transl Med 4(115): 115ra112.
- Colloca, S. and A. Folgori (2013). "Generation and screening of a large collection of novel simian Adenovirus allows the identification of vaccine vectors inducing potent cellular immunity in humans." Sci Transl Med 4(115): 115ra112.
- de Barra, E., S. H. Hodgson, et al. (2014). "A phase Ia study to assess the safety and immunogenicity of new malaria vaccine candidates ChAd63 CS administered alone and with MVA CS." PLoS One 9(12): e115161.
- Donnelly, M. L., G. Luke, et al. (2001). "Analysis of the aphthovirus 2A/2B polyprotein 'cleavage' mechanism indicates not a proteolytic reaction, but a novel translational effect: a putative ribosomal 'skip'." J Gen Virol 82(Pt 5): 1013-1025.
- Feuerbach, F. J. and R. G. Crystal (1996). "Progress in human gene therapy." Kidney Int 49(6): 1791-1794.
- Fisher, R. G., W. C. Gruber, et al. (1997). "Twenty years of outpatient respiratory syncytial virus infection: a framework for vaccine efficacy trials." Pediatrics 99(2): E7.
- Graham, B. S. (2011). "Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development." Immunol Rev 239(1): 149-166.
- Hodgson, S. H., K. J. Ewer, et al. (2015). "Evaluation of the efficacy of ChAd63-MVA vectored vaccines expressing circumsporozoite protein and ME-TRAP against controlled human malaria infection in malaria-naive individuals." J Infect Dis 211(7): 1076-1086.
- Krilov, L. R. (2011). "Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention." Expert Rev Anti Infect Ther 9(1): 27-32.
- Ledgerwood, J. E., N. J. Sullivan, et al. (2015). "Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine--Preliminary Report." N Engl J Med 373(8): 776.
- Magro, M., V. Mas, et al. (2012). "Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention." Proc Natl Acad Sci U S A 109(8): 3089-3094.

- O'Hara, G. A., C. J. Duncan, et al. (2012). "Clinical assessment of a recombinant simian adenovirus ChAd63: a potent new vaccine vector." J Infect Dis 205(5): 772-781.
- Othman, M., A. Labelle, et al. (2007). "Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance." Blood 109(7): 2832-2839.
- Peruzzi, D., S. Dharmapuri, et al. (2009). "A novel chimpanzee serotype-based adenoviral vector as delivery tool for cancer vaccines." Vaccine 27(9): 1293-1300.
- Sheehy, S. H., C. J. Duncan, et al. (2011). "Phase Ia clinical evaluation of the Plasmodium falciparum blood-stage antigen MSP1 in ChAd63 and MVA vaccine vectors." Mol Ther 19(12): 2269-2276.
- Simoes, E. A. (1999). "Respiratory syncytial virus infection." Lancet 354(9181): 847-852.
- Stanton, R. J., B. P. McSharry, et al. (2008). "Re-engineering adenovirus vector systems to enable high-throughput analyses of gene function." Biotechniques 45(6): 659-662, 664-658.
- Stone, D., Y. Liu, et al. (2007). "Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver." J Virol 81(9): 4866-4871.
- Townsend, A. R. and J. J. Skehel (1984). "The influenza A virus nucleoprotein gene controls the induction of both subtype specific and cross-reactive cytotoxic T cells." J Exp Med 160(2): 552-563.
- Vitelli, A., M. R. Quirion, et al. (2013). "Vaccination to conserved influenza antigens in mice using a novel Simian adenovirus vector, PanAd3, derived from the bonobo Pan paniscus." PLoS One 8(3): e55435.
- Wevers, D., S. Metzger, et al. (2011). "Novel adenoviruses in wild primates: a high level of genetic diversity and evidence of zoonotic transmissions." J Virol 85(20): 10774-10784.
- Wold, W. S. and K. Toth (2013). "Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy." Curr Gene Ther 13(6): 421-433.
- Zent, O., C. Arras-Reiter, et al. (2002). "Immediate allergic reactions after vaccinations--a post-marketing surveillance review." Eur J Pediatr 161(1): 21-25.
- Zhu, J., M. Grace, et al. (1999). Characterization of el adenovirus de las cepas bacterianas provenientes de producción a gran escala de un vector por adenovirus." Hum Gene Ther 10(1): 113-121.