

**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/18/27
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 18/01/2019
d) Título del proyecto: Ensayo en fase 1/2a, aleatorizado, con observador ciego, controlado para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de Ad26.RSV.preF en niños seronegativos para Virus Respiratorio Sincitial de 12 a 24 meses de edad
e) Período propuesto para la liberación: Desde 01/04/2019 hasta 01/10/2021

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa: Janssen Vaccines & Prevention B.V., Archimedesweg 4-6, 2333CP Leiden, Países Bajos
--

**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"/> vector Ad26 vector, vector no replicativo recombinante
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>

<p style="text-align: center;">- otro animal      <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p> <p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>
<p>b) Identidad del OMG (género y especie): La identidad del OMG es Ad26.RSV.preF y es un vector adenoviral no replicativo que contiene la secuencia de la proteína de fusión (F) del virus respiratorio sincitial (RSV) estabilizada en una estructura de prefusión. El vector Ad26.RSV.preF se deriva de la especie de adenovirus humano D, tipo 26 (género Mastadenovirus).</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: Tras la administración de Ad26.RSV.preF a los sujetos que participan en el ensayo clínico, el vector permanecerá fuera del cromosoma en las células huésped, lo cual permitirá evitar el riesgo de integración del ADN del virus en el genoma del organismo huésped. Además, dado que Ad26.RSV.preF es no replicativo, no puede reproducir su genoma y puede considerarse genéticamente estable. No se prevén alteraciones en el genoma.</p> <p>Durante el proceso de producción, los lotes de semillas de virus se someten a pruebas exhaustivas y se caracterizan, lo cual incluye análisis de secuencias. Los lotes de virus también están sujetos a análisis de secuencias.</p> <p>El vector Ad26.RSV.preF se ha vuelto no replicativo al eliminar la región E1 del genoma del adenovirus tipo 26, que se requiere para la replicación. También se ha eliminado una gran parte de la región E3, que favorece la supervivencia dentro de la célula huésped, para crear suficiente espacio en el genoma vírico para la inserción de antígenos extraños [1]. Para infecciones productivas y replicación durante la producción, la ausencia de E1 se suplementa con la línea celular PER.C6® concebida para complementar la región E1 (de Ad5) [2]. Debido a la ausencia de secuencias de ADN superpuestas entre el vector adenoviral Ad26 y la línea celular PER.C6®, se evita la formación de RCA, lo cual se confirma mediante una prueba de seguridad específica (prueba de RCA). Los resultados de la prueba de RCA se informan como «no se ha detectado RCA» si cumple con el criterio de aceptación de &lt;1 RCA por <math>3 \times 10^{10}</math> pv. Se exige la realización de esta prueba de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.14 y las directrices 2010 de la FDA. El criterio de aceptación de &lt;1 RCA por <math>3 \times 10^{10}</math> pv. se basa en las Directrices de la FDA para revisores y promotores de la FDA: contenidos y revisión de información sobre química, manufactura y controles (QMC). Janssen Vaccines and Prevention B.V.</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: BE	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación: FI/GB</li> <li>- Número de la notificación:                    FI: 22/M/17                    Número EudraCT 2017-003194-33; 2017-001345-27; 2017-003859-36</li> </ul>	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado miembro de la notificación:                    Fuera de la Comunidad: EEUU, Canadá y Australia</li> <li>- Número de la notificación:                    EE. UU.: NFI 17148 y NFI18301.                    Canadá: NSN 19738                    Australia: DNIR 588</li> </ul>	

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

En este estudio clínico de Fase 1/2a, se administrará Ad26.RSV.preF por vía intramuscular a niños entre 12 y 24 meses de edad seronegativos frente al VRS. El ensayo clínico se realiza bajo condiciones similares a las de utilización confinada y durante la administración de la vacuna no se produce ninguna liberación al medio ambiente.

Ad26.RSV.preF es un vector adenoviral no replicativo, recombinante, que no existe en la naturaleza. No hay datos disponibles sobre el posible impacto de la liberación de Ad26.RSV.preF. Sin embargo, la biodistribución y la liberación se consideran una característica de la plataforma del vector adenoviral no replicativo y la vía de administración. Por tanto, se espera que la biodistribución de Ad26.RSV.preF al inyectarse vía intramuscular (IM) sea similar a la biodistribución de otros vectores adenovirales no replicativos.

No se ha realizado un estudio de biodistribución con la vacuna Ad26.RSV.preF. Sin embargo, el potencial de biodistribución del vector Ad26 se ha evaluado en combinación con otro fragmento de inserción, usando una vacuna contra el VIH que emplea como vector un adenovirus tipo 26 (Ad26.ENVA.01) en un estudio realizado con conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW). En este estudio realizado con Ad26.ENVA.01, el vector Ad26 mostró un perfil de distribución limitada, es decir, se concentró principalmente en la zona del músculo donde se aplicó la vacuna y solamente se expandió a los ganglios linfáticos ilíacos que drenan y al bazo. Además, en un plazo de 3 meses se comprobó la desaparición del vector Ad26 de la mayoría de los tejidos. El patrón de biodistribución limitada y la desaparición son coherentes

independientemente del tipo de vector adenoviral (Ad5 o Ad35), la estructura, el gen del fragmento de inserción o el método de preparación ([3]). Como la biodistribución es independiente del injerto genético que se exprese, cabe suponer que Ad26.RSV.preF se distribuirá de la misma manera que la vacuna Ad26.ENVA.01.

Los datos de liberación con vacunas de vector Ad26 están disponibles en el estudio clínico IPCAVD001 y IPCAVD004, que emplea Ad26.ENVA.01 en dosis de hasta  $1 \times 10^{11}$  pv por vía IM ([4], [5]). No se encontraron infecciones por adenovirus en las muestras bucofaríngeas, de garganta y de orina. En un reciente estudio clínico de Fase 2 (VAC52150EBL2001) realizado en Francia, se analizó la liberación del vector de ADN. En este estudio, se administró por vía IM una vacuna contra el ébola que emplea como vector un adenovirus tipo 26 (Ad26.ZEBOV) en una dosis de  $5 \times 10^{10}$  pv. En todos los momentos del estudio, el nivel del ADN del vector Ad26.ZEBOV en las muestras nasales y de orina estuvo por debajo del límite inferior de detección para todas las muestras (datos no publicados). De este modo, estos estudios no detectaron la liberación de adenovirus de replicación competente o ADN del vector de la vacuna. Dado que la proteína transgénica preF del VRS expresada no cambia las propiedades biológicas del vector Ad26 no replicativo, se espera que estos resultados se puedan extrapolar a Ad26.RSV.preF. Por tanto, el riesgo de liberación de Ad26.RSV.preF durante el estudio propuesto se considera insignificante.

La probabilidad de que Ad26.RSV.preF se vuelva persistente e invasivo en entornos naturales es mínima por las siguientes razones. Ad26.RSV.preF ha mostrado resultados negativos para RCA. La probabilidad de que la función faltante de E1 se complemente en humanos es extremadamente baja. En el supuesto caso de que Ad26.RSV.preF adquiriera nuevamente la capacidad de replicarse de forma fiable, las consecuencias serían mínimas.

Dado que el virus modificado es no replicativo, es menos patógeno que el Ad26 de tipo salvaje y existe una mínima capacidad de colonización en los ecosistemas naturales. Si se expone al ambiente, es poco probable que sobreviva durante períodos de tiempo prolongados.

La transferencia genética horizontal es poco probable y dadas las características de la secuencia de Ad26.RSV.preF, no existe la posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos porque no contiene ningún promotor procarionta, antibiótico u otros tipos de genes de resistencia que puedan mejorar o restringir su crecimiento.

En lo que respecta a los humanos, el riesgo de infección con Ad26.RSV.preF es insignificante dado que no se prevé ningún tipo de liberación en los sujetos que han sido vacunados. En caso de transmisión no intencionada a personas con las que trabaja, con las que está en contacto o que se encuentran próximas a las áreas de administración de Ad26.RSV.preF, se espera que las consecuencias para los individuos sean mínimas.

Se enviará el Ad26.RSV.preF a los centros médicos en contenedores cualificados y aislados. Las vacunas se suministrarán en viales de dosis única sellados, que se almacenarán en una ubicación segura fuera del alcance del personal no autorizado.

Las personas que participan en los ensayos clínicos serán vacunadas con Ad26.RSV.preF en los centros médicos bajo condiciones controladas. Se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto del personal y las superficies con Ad26.RSV.preF. Todos los residuos producto de la manipulación de Ad26.RSV.preF se eliminarán siguiendo los procedimientos hospitalarios habituales para desechos infecciosos. En caso de derrame no intencionado, se

deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente. Por tanto, la única liberación posible tendrá lugar en el organismo de la persona a la que se le administró Ad26.RSV.preF. Teniendo en cuenta la información anterior, es poco probable que se produzca una dispersión biológica de Ad26.RSV.preF en el medio ambiente, por lo que su impacto ambiental resulta 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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales): Adenovirus

ii) Género: Mastadenovirus

iii) Especie: Adenovirus de grupo D

iv) Subespecie: N/A

v) Cepa: Tipo 26

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A

vii) Nombre vulgar: Adenovirus humano tipo 26 (Ad26)

**3. Distribución geográfica del organismo**

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

Sí

No

No se sabe

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

i) Sí

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

El adenovirus de tipo 26 salvaje es un adenovirus humano del grupo D que rara vez causa enfermedades en humanos. El grupo D de adenovirus se considera menos patógena que, por ejemplo, los adenovirus de los grupos B o C, ya que rara vez causa enfermedades en huéspedes inmunocompetentes aparte de la conjuntivitis. Se trata de un adenovirus prevalente en todo el mundo con una presencia generalizada durante todo el año, especialmente al final del invierno y durante el comienzo de la primavera. Se observaron valores cuantitativos bajos a moderados de anticuerpos neutralizantes específicos de Ad-26 en África subsahariana, Tailandia y Brasil, entre otras regiones. [6, 7] Ad26 es un patógeno humano poco común que se aloja en un huésped humano, independientemente del ecosistema. Cabe suponer que Ad26 de tipo salvaje también circula entre los seres humanos en la región de España, aunque con una prevalencia menor.

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

En España, el país que notifica, se espera una baja seroprevalencia del virus Ad26 en seres humanos comparable a la de Bélgica ([8]).

Sí

No

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

Sí

No

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): Ser Humano	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: NA	

**5. a) Técnicas de detección**

Los adenovirus Ad26 de replicación competente de tipo salvaje se pueden detectar mediante cultivos de adenovirus en células MRC5 y A549, y también se puede utilizar un anticuerpo antihexon que demuestra capacidad de reacción contra la proteína hexon del adenovirus Ad26. Alternativamente, los virus Ad26 se pueden detectar con PCR utilizando secuencias generales de adenovirus o secuencias específicas de virus Ad26

**5. b) Técnicas de identificación**

Los virus Ad26 de tipo salvaje se identifican usando PCR con secuencias específicas del virus Ad26. La secuenciación del ADN también puede utilizarse para la identificación de los adenovirus.

**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"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El adenovirus humano se define como un agente biológico del grupo 2 de acuerdo con la clasificación de la Comunidad Económica Europea relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relativos a la exposición a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). Un agente biológico del grupo 2 es aquel que puede causar una enfermedad en el hombre y puede suponer un peligro para los trabajadores, siendo poco probable que se propague a la colectividad y existiendo generalmente profilaxis o tratamiento eficaz.</p> <p>Teniendo en cuenta los casos de enfermedades leves causadas por el adenovirus tipo 26 en personas sanas y los resultados de los estudios de toxicidad que han demostrado seguridad y tolerabilidad, no se considera que el OMG suponga un riesgo para la salud de los humanos. La manipulación y producción en la línea celular PER.C6 <input type="checkbox"/> se realizó de acuerdo con un NBS-2.</p>	

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

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



En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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.

Los adenovirus se incluyen en el grupo 2 según la Directiva 2000/54/CE debido a su escaso grado de patogenicidad. El adenovirus 26 salvaje es adenovirus humano del grupo D que rara vez causa enfermedades en humanos. Los adenovirus del grupo D se consideran menos patógenos que, por ejemplo, los adenovirus del grupo B o C, ya que rara vez causan enfermedades en huéspedes inmunocompetentes aparte de la conjuntivitis. El grupo D de adenovirus se asocia normalmente con síntomas como la diarrea en pacientes con SIDA.

Normalmente, el virus ingresa a las vías respiratorias o a los ojos a través de los aerosoles producidos por las personas infectadas. En general, el adenovirus de tipo 26 salvaje puede causar infecciones gastrointestinales, conjuntivitis moderada y rinitis muy leve, aunque raramente se describe como un patógeno humano en infecciones naturales. La mayoría de las infecciones son de naturaleza leve y autolimitadas. Los adenovirus normalmente no están integrados en el genoma de las células huésped y no sobreviven en los tejidos linfoides. Los adenovirus se transmiten de persona a persona por ruta fecal-oral, gotitas de la respiración, contacto entre manos y ojos, y vía sexual. Los adenovirus pueden infectar células de mamíferos, pero no otras células. Las infecciones por Ad26 se limitan a los seres humanos.

## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El ciclo biológico del adenovirus se inicia con la unión de la cabeza de la fibra viral a los receptores de la superficie celular. Después de otros acontecimientos de reconocimiento y unión específicos, incluidas las integrinas del huésped y la proteína pentón viral el virus se incorpora a la célula por endocitosis. La partícula del virus se escapa del endosoma y el ADN viral se libera en el núcleo de la célula huésped. Allí, los genes tempranos y tardíos se transcriben. Los productos génicos tempranos son proteínas reguladoras que permiten una replicación eficiente del virus ADN, activan otras proteínas virales y garantizan la evasión de la respuesta inmunológica del huésped. Tras la replicación del ADN, se transcriben los genes tardíos que codifican para las proteínas estructurales. Estas proteínas junto con las moléculas de ADN replicado forman nuevas partículas virales que abandonan la célula mediante lisis celular. La replicación del adenovirus de tipo salvaje es un proceso eficiente que permite producir una progenie viral en menos de 2 días.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: Ver el apartado 8 (a)	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: Las consecuencias de una infección por adenovirus dependen de las especies animales y del tipo de células implicadas. El adenovirus tipo 26 es exclusivo de los seres humanos.	

**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)	
Los adenovirus no forman estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
El virus Ad26 de tipo salvaje puede sobrevivir en aerosoles y agua. La estabilidad disminuye considerablemente a medida que aumenta la temperatura. En condiciones ambientales normales, se espera que Ad26 pierda viabilidad en cuestión de días o semanas. Los adenovirus son resistentes a los desinfectantes lipídicos, pero se inactivan con el uso de formaldehído o cloro. Se pueden inactivar por contacto con una dilución 1:5 de lejía durante 1 minuto [9].	

**10. a) Vías de diseminación**

En general, los adenovirus se propagan por contacto directo, aerosoles, gotas de agua, contacto directo con personas infectadas que estornudan/tosen y por ruta fecal-oral.
---

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

Los factores que afectan a la diseminación de los adenovirus son, en general, dosis de exposición, formación de aerosoles y contacto cercano.

**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)**

NA

**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 adenovirus tipo 26 (Ad26) fue clasificado como no replicativo por la eliminación de la región temprana 1 y la eliminación parcial de la región temprana 3 ( $\Delta E1/\Delta E3$ ).

El marco abierto de lectura (orf) 6 del E4 de Ad26 y parte del E4orf6/7 fueron intercambiados por los de los adenovirus tipo 5 (Ad5) para favorecer la generación de vectores Ad26 no replicativos en las líneas celulares complementarias de E1 Ad5, es decir, PER.C6®.

Un cassette de expresión transgénica se coloca en la E1 eliminada usando un promotor temprano inmediato de citomegalovirus humano (CMV) y una secuencia de poliadenilación derivada de un virus del simio 40 (SV40) para obtener una expresión fuerte y generalizada de un transgén.

La secuencia sintética del gen preF del VRS se introdujo en el cassette de expresión transgénica de los vectores adenovirales tipo 26 no replicativos [ $\Delta$  Región temprana 1/Región temprana 3 (E1/E3)]

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

Sí  No

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 pAdapt26 que alberga el transgén del VRS
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input checked="" type="checkbox"/> cósmido de Ad26
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector:

En el proceso de modificación se utilizaron un vector plásmido y un vector cósmido. El lado izquierdo del genoma del adenovirus 26 de doble cadena se clonó en un vector plásmido llamado pAdapt. El lado derecho más largo del genoma del adenovirus 26 se clonó en un vector cósmido, también llamado «columna vertebral» Ad. Las modificaciones detalladas en C.2, «Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética», se realizaron tanto en el plásmido como en el cósmido, respectivamente.

pAdapt26 que alberga el cassette de expresión del transgén RSV.preF y el cósmido de Ad26 PER.C6 fueron linearizados y cotransfectados en la línea celular de producción PER.C6<sup>®</sup>. El resultado de la recombinación homóloga es la estructura del Ad26.RSV.preF no replicativo. El plásmido y el cósmido se generan de manera tal que solamente el vector adenoviral y las secuencias transgénicas deseadas están presentes en el vector Ad26.RSV.preF. No se encontraron secuencias de plásmido o cósmido bacteriano o genes de resistencia bacteriana en la secuencia del vector Ad26.RSV.preF.

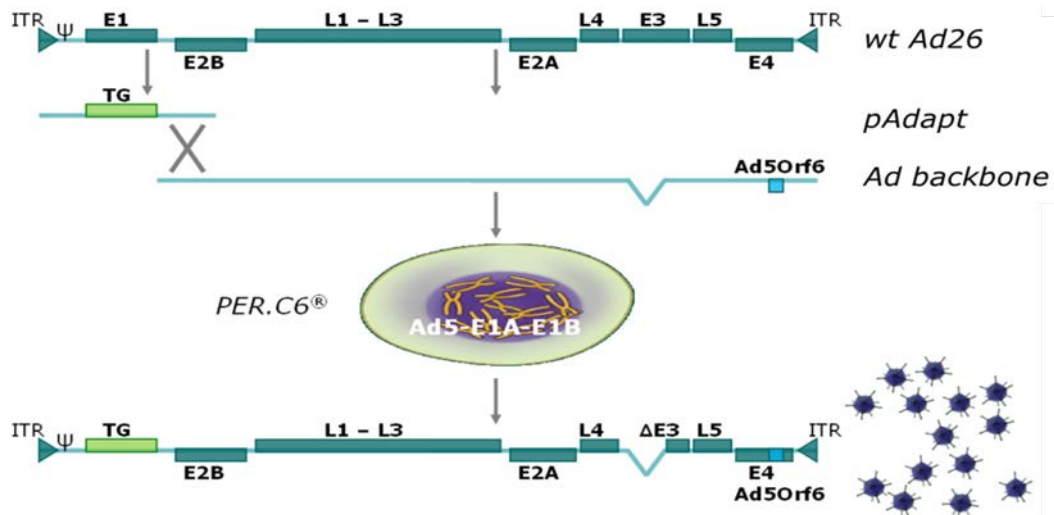


Figura:1 Generación de vectores Ad26 recombinantes faltosos de E1/E3 en PER.C6<sup>®</sup> usando el sistema de vector pAdapt<sup>®</sup>.

TG = RSV.preF, ITR = Repetición terminal invertida (por sus siglas en inglés), E1, E2B, E2A, E3, E4 = Genes tempranos del adenovirus, L1-L5 = Genes tardíos del adenovirus, Ad5orf6 = Ad5 E4 orf6, admite la replicación de rAd26 en las líneas celulares complementarias Ad5-E1.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Cepas de laboratorio de *E. coli*

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especificuense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

pAdapt26: Gen de resistencia a ampicilina.

Cósmido de Ad26: Genes de resistencia a kanamicina y ampicilina.

Tenga en cuenta que los genes de resistencia a los antibióticos solo forman parte de la «columna vertebral» del plásmido y el cósmido. Tras de la recombinación en PER.C6® y el desarrollo del vector final de la vacuna Ad26.RSV.preF, no hay presente ningún gen de resistencia a antibióticos.

e) Fragmentos constituyentes del vector

pAdapt26.RSV.preF contiene el lado izquierdo del genoma que se extiende desde la RTI del lado izquierdo hasta el nucleótido 5913 que incluye pIX y IV a2.

El cósmido de Ad26 contiene la región de superposición que incluye pIX y IV a2 y los tramos restantes del extremo derecho del genoma Ad26 donde el gen Ad26 E3 se ha eliminado parcialmente y el marco abierto de lectura (orf) 6 de Ad26 E4 y parte de E4orf6/7 se ha intercambiado por los del adenovirus tipo 5 (Ad5).

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especificuense)

cotransfección de pAdapt26.RSV.preF y cósmido de Ad26  
linearizados

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

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

a) Composición del fragmento de inserción:

Ad26.RSV.preF alberga un cassette de expresión transgénica en el lugar donde estaba E1 en el extremo izquierdo del genoma del vector Ad26. El cassette de expresión del transgén consiste en un promotor temprano inmediato de citomegalovirus humano y una secuencia de poliadenilación derivada de un virus del simio 40 y codifica una secuencia de VRS F sintética. La secuencia sintética codifica una proteína F estabilizada en su forma de prefusión (preF) derivada de la cepa del VRS A2. La secuencia sintética del transgén RSV.preF se clonó en el plásmido adaptador pAdapt26 mediante técnicas de clonación molecular habituales. El transgén RSV.preF codifica una proteína estructural del VRS. No se encontró ningún tipo de efecto en las secuencias del vector debido a la inserción de transgenes en el vector. No se crearon marcos abiertos de lectura adicionales.

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

La secuencia sintética codifica una proteína F estabilizada en su forma de prefusión (preF) derivada de una cepa del VRS A2. La expresión del transgén preF está controlada por un promotor fuerte y generalizado derivado del citomegalovirus humano (hCMV). La secuencia de poliadenilación se deriva de un virus del simio 40 (SV40). El promotor y la secuencia de poliadenilación son elementos de control genético de uso común.

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

Se inserta un transgén sintético, que codifica la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS) estabilizada en su forma de prefusión (preF), en el genoma del vector adenoviral. Este transgén se manifiesta en la persona vacunada generando en ella una respuesta inmune contra el VRS. La región E1 de Ad26 se reemplaza por un cassette de expresión transgénica, en el cual el preF de RSV se encuentra bajo control de un promotor de CMV humano, seguido por una secuencia de poliadenilación de un SV40 para garantizar la expresión de los transgenes tras la administración vía intramuscular (IM) de una vacuna.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Integrado en el ADN genómico de doble cadena del adenovirus reemplazando a la región E1. Sin integración del fragmento de inserción en el genoma de personas vacunadas.

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): Paramixovirus
iii) Género: <u>Orthopneumovirus</u>
iv) Especie: Virus respiratorio sincitial humano
v) Subespecie:
vi) Cepa: Cepa del VRS A2
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Virus respiratorio sincitial

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		
<p>En el marco del VRS salvaje, el gen de la proteína de fusión del VRS codifica una proteína estructural del virus. La proteína F del VRS salvaje es una proteína de fusión viral de clase I que puede mediar en la fusión de membrana entre la membrana viral y la membrana celular, o cuando se expresa por medio de células huésped también entre las membranas celulares cercanas. La proteína preF del VRS se seleccionó como transgén por estar altamente conservada y porque forma un importante objetivo anticuerpos neutralizadores. El transgén codificado de la proteína preF del VRS es una secuencia genética sintética y su producto genético se estabiliza en la forma de prefusión.</p> <p>La proteína preF no forma parte de la cápside de Ad26.RSV.preF y, por tanto, no influye en la capacidad de transducción de Ad26 y no cambia el espectro del huésped, el tropismo celular o la estabilidad ambiental del vector Ad26.</p>		

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
<p>En relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente, el virus respiratorio sincitial está clasificado como agente biológico del grupo 2 con arreglo a normas comunitarias como la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.</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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese

La capacidad de supervivencia o estabilidad del OMG Ad26.RSV.preF debe ser similar a la del virus Ad26 salvaje. Sin embargo, Ad26.RSV.preF es no replicativo.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Ad26.RSV.preF es no replicativo y alberga el transgén preF de RSV.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

La replicación del adenovirus salvaje es un proceso eficiente que permite producir una progenie viral en menos de 2 días, mientras que Ad26.RSV.preF no puede replicarse en células que no expresan la región E1 adenoviral y cuya propagación es limitada, a diferencia de aquellos casos en los que el virus estuviera presente. La propagación se restringe a los sujetos que reciben el OMG en el estudio clínico

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Ad26.RSV.preF no puede replicarse en células que no expresan la región E1 adenoviral y, por tanto, no se considera patógeno.

### 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Ad26.RSV.preF se considera genéticamente estable. La estabilidad genética se pone a prueba en las diferentes etapas del proceso de producción. El vector Ad26.RSV.preF purificado de placa se utilizó en la producción de lotes de semilla de virus. Los lotes de semillas de virus se someten a pruebas exhaustivas y se

clasifican, lo cual incluye análisis de secuencias (en comparación con las secuencias teóricas). Los lotes de semillas de virus que contienen la secuencia correcta sirven como material de partida para la producción de cada lote de virus. Los lotes de virus están sujetos a los análisis de secuencias. Durante la producción, se confirma la identidad del OMG para garantizar la presencia del vector con el tipo y el fragmento de inserción correctos en el producto farmacológico. La prueba de identidad del vector del adenovirus se realiza de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.14, EMA/CHMP/VWP/141697/2009, y ICH Q6B.

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

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

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A.

Actualmente, se está evaluando la vacuna Ad26.RSV.preF en los estudios (en curso):

- En participantes adultos mayores ( $\geq 60$  años) en buen estado de salud: VAC18193RSV1003, VAC18193RSV1004 y VAC18193RSV2003
- En adultos sanos ( $\geq 18$  a  $\leq 50$  años): VAC18193RSV2002
- En adultos sanos ( $\geq 18$  a  $\leq 50$  años) y en niños saludables, seropositivos frente al VRS ( $\geq 12$  a  $\leq 24$  meses): VAC18194RSV2001.

Hasta el momento, no se han presentado problemas de seguridad. Se han completado dos estudios clínicos de Fase 1 que evalúan la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la vacuna prototipo Ad26.RSV.FA2 (que expresa la proteína F del VRS salvaje de la cepa del VRS A2, no estabilizada en la forma de prefusión y, por tanto, que se diferencia por tan solo 5 aminoácidos de la secuencia preF del VRS expresado por Ad26.RSV.preF) en adultos sanos de entre 18 y 50 años (VAC18192RSV1001 y VAC18192RSV1003 en 48 y 32 personas, respectivamente, de las cuales 35 y 24, respectivamente, recibieron Ad26.RSV.FA2 en dosis de  $5 \times 10^{10}$  pv). Ambos estudios indican que no se han identificado problemas de seguridad una vez realizada la vacunación en ambos estudios. Se han evaluado en adultos otras vacunas con vectores Ad26, entre las que se incluyen vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Ad26.ENVA.012,3), la malaria (Ad26.CS.018,28) y el virus del ébola (Ad26.ZEBOV23). Todas las vacunas basadas en Ad26 fueron bien toleradas.

Actualmente, se están realizando otros estudios, que no han manifestado problemas de seguridad hasta el momento.

Se han realizado extensos estudios no clínicos con la vacuna candidata Ad26.RSV.preF, que incluyen estudios de inmunogenicidad, eficacia y toxicidad en preparación para la realización de ensayos clínicos. Con respecto al estudio de toxicología, se realizó un estudio de toxicidad de 57 días con dosis discontinuas en conejos, que incluyó Ad26.RSV.preF. La administración intramuscular intermitente de Ad26.RSV.preF en dosis de  $1 \times 10^{11}$  pv en 5 ocasiones consecutivas fue bien tolerada.

Si bien no hay datos de liberación de Ad26.RSV.preF disponibles, se han publicado otros estudios de liberación que incluyen un estudio de liberación en el que se utilizó el adenovirus Ad26 que expresa un antígeno del VIH y no se detectó la liberación de adenovirus de replicación competente o ADN del vector de la vacuna.

El virus Ad26salvaje es un adenovirus humano del grupo D que rara vez causa enfermedades en humanos. En comparación con el organismo parental, el Ad26.RSV.preF carece de regiones fundamentales para el crecimiento viral. De ese modo, Ad26.RSV.preF queda inhabilitado y es incapaz de establecer una infección transmisible y productiva en humanos y, por tanto, se considera no patógeno. Dado que Ad26.RSV.preF es no replicativo, existe una mínima capacidad de colonización en los ecosistemas naturales. Debido a la incapacidad de replicación de Ad26.RSV.preF, no se espera interacción alguna de Ad26.RSV.preF con presas, huéspedes, simbioses, predadores, parásitos y agentes patógenos.

Los posibles recombinantes producto de la recombinación con adenovirus salvajes no representarían un mayor nivel de riesgo que una infección de tipo salvaje ya presente. Tales recombinantes podrían no propagarse en el cuerpo humano o en el entorno. No puede descartarse el caso poco probable de transcomplementación de la función faltante de E1 por otros virus (p. ej., HPV, EBV), aunque estaría limitada exclusivamente a las células coinfectadas, dado que Ad26.RSV.preF es no replicativo. Por tanto, no tendrá lugar la propagación del vector.

Además, la ausencia de homología de secuencias entre el vector y el proceso de generación de PER.C6® previene la formación de RCA. Todos los lotes de A26 producidos en Janssen Vaccines & Prevention B.V., incluido este OMG, han sido sometidos a una prueba de control para la detección de RCA con resultados negativos.

El OMG no contiene ningún promotor procariota, antibióticos u otros tipos de genes de resistencia, excluyendo la transferencia genética horizontal.

La propagación se restringe a los sujetos que reciben el OMG en el estudio clínico; contagio del personal sanitario.

Se sabe que los vectores adenovirales están presentes como estructuras episomales en las células infectadas y es poco probable que presenten un riesgo de integración en el genoma huésped.

Se han construido muchos otros vectores adenovirales mediante la eliminación de la región E1 que codifica los genes clave necesarios para el crecimiento viral. Estos vectores adenovirales carentes de la región E1 quedan inhabilitados y son incapaces de establecer una infección transmisible y productiva en humanos. Por tanto, estos vectores carentes de E1 pueden considerarse no patógenos en humanos y pueden manipularse con seguridad en el nivel de contención 1 en ausencia de adenovirus no replicativos ([10]).

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

##### a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

El ensayo de identificación de virus se realiza para confirmar el subtipo de adenovirus del vector y del transgén por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En primer lugar, se extrae y se purifica el ADN del virus. El ADN purificado de la muestra del ensayo se utiliza en PCR con secuencias cebadoras diseñadas para amplificar específicamente el transgén, así como también las regiones específicas del adenovirus. Tras la amplificación, el tamaño del producto de PCR que se obtiene en el ensayo se compara con una amplificación control realizada en paralelo con ADN de un plásmido purificado. La concordancia entre el tamaño de la muestra del ensayo y el control indica la identidad del virus. Además, la identidad se confirma al secuenciar el transgén y las regiones flanqueantes.

##### b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Ver en 4 (a)

## **F. Información sobre la liberación**

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

Janssen Vaccines & Prevention B.V. está desarrollando una vacuna profiláctica contra el virus respiratorio sincitial (VRS) para niños a partir de 2 meses de edad. Ad26.RSV.preF se administrará vía intramuscular (IM) a las personas que participen en este estudio clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado, con observador ciego de Fase 1/2a (VAC18194RSV2002) para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de Ad26.RSV.preF en dosis de  $2 \times 10^{10}$  pv en niños seronegativos de 12 a 24 meses de edad. El objetivo de este ensayo es evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de esta vacuna candidata contra el VRS cuando se administra vía intramuscular siguiendo un calendario de 0, 4 y 8 semanas. En este estudio internacional, el OMG se administrará a 24 personas y otras 24 recibirán un control. Se estima que se reclutará un máximo de 20 personas en España durante este estudio multicéntrico. La duración prevista de este estudio será de 30 meses, incluido el seguimiento de 2 años. No se producirá ninguna liberación intencional de Ad26.RSV.preF en el entorno en general y no se espera obtener beneficios significativos para medio ambiente.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: No procede, el OMG no se encuentra en un hábitat natural aparte de la población humana en un porcentaje limitado.	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>El ensayo clínico se realizará en los siguientes centros médicos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HOSPITAL. UNIVERSITARIO. 12 DE OCTUBRE Avenida. de Córdoba, s/n, 28041 MADRID (España)</li><li>• HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN Calle del Dr. Esquerdo, 46, 28007 Madrid, España</li><li>• HOSPITAL. UNIVERSITARIO. LA PAZ Paseo de la Castellana, 261, 28046 Madrid</li><li>• HOSPITAL. CLINICO UNIVERSITARIO. DE SANTIAGO Rúa da Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña</li></ul> <p>Ad26.RSV.preF se administrará bajo condiciones controladas en los centros médicos.</p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): No se especifica el área ya que las vacunas se aplicarán en los centros hospitalarios.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>Ningún entorno fuera de los centros hospitalarios se verá afectado. Las medidas de contención durante la administración de Ad26.RSV.preF a pacientes excluirán la liberación de Ad26.RSV.preF en el ambiente. Se utilizará un equipo de protección personal para evitar la exposición a Ad26.RSV.preF del personal sanitario involucrado en la administración del producto.</p> <p>Por tanto, resulta insignificante la posibilidad de que Ad26.RSV.preF se libere en la cercanía de biotopos importantes, áreas protegidas o depósitos de agua potable como posibles sitios, que podrían verse afectados.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p>



Existe una probabilidad insignificante de tal exposición. Ver 3 (e)

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

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

En el país notificado, España, se estima que se reclutará un máximo de 20 personas; Ad26.RSV.preF se administrará a aproximadamente 10 personas (niños seronegativos de 12 a 24 meses de edad) que recibirán 3 dosis de  $2,5 \times 10^{10}$  pv con cuatro semanas de diferencia. En total, se estima que se administrarán 30 viales de Ad26.RSV.preF durante este ensayo en España.

b. Duración de la operación:

La vacunación vía intramuscular solo llevará unos minutos. En total, el estudio durará aproximadamente 30 meses.

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

En los centros médicos, se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar la exposición del personal y las superficies a Ad26.RSV.preF. Todos los desechos resultantes de la manipulación de Ad26.RSV.preF se eliminarán siguiendo los procedimientos hospitalarios habituales para residuos infecciosos. En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente.

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

No procede: dado que Ad26.RSV.preF se prepara para su administración y se inyecta a los pacientes en los centros hospitalarios, no se prevé su liberación en el entorno.

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

Actualmente, se está evaluando la vacuna Ad26.RSV.preF en los siguientes estudios:

VAC18193RSV1003 es un estudio realizado por primera vez en humanos, de centro único, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de Fase 1 que permite evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de dos vacunas Ad26.RSV.preF, administradas con un año de diferencia, en 72 participantes de ambos sexos, de 60 años de edad y mayores, en buen estado de salud, en los EE. UU. (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02926430). Los datos de seguridad e inmunogenicidad del análisis no ciego intermedio realizado 28 días tras la dosis 1, de las 72 personas a las que se les administró Ad26.RSV.preF ( $5 \times 10^{10}$  pv o  $1 \times 10^{11}$  pv) o placebo confirmaron la inmunogenicidad de la vacuna. No se han evidenciado problemas de seguridad; la reactogenicidad de ambas dosis fue comparable.

VAC18193RSV1004 es un estudio en curso, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de Fase 1/2a que permite evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Ad26.RSV.preF y/o las combinaciones de proteínas preF del VRS en hombres y mujeres sanos de 60 años de edad y mayores.

VAC18193RSV2002 es un estudio actual, de centro único, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de Fase 2a exploratorio de exposición en humanos que permite evaluar la eficacia profiláctica de una sola vacuna de Ad26.RSV.preF contra la infección del VRS en un modelo de exposición viral en hombres y mujeres sanos de 18 a 50 años de edad.

VAC18193RSV2003 es un estudio en curso de centro único, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de Fase 2a que permite evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna contra la influenza estacional y Ad26.RSV.preF, con y sin coadministración en 180 adultos masculinos y femeninos de 60 años y mayores en buen estado de salud. El estudio está completo y los participantes han recibido ambas dosis de la vacuna del estudio

VAC18194RSV2001 es un estudio en curso multicentro, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Fase 1/2a que permite evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de Ad26.RSV.preF en 12 adultos masculinos y femeninos entre 18 y 50 años, y 48 niños y niñas entre 12 y 24 meses, seropositivos al VRS. Está en curso el reclutamiento de los participantes y la administración de las dosis

No hay datos de liberación disponibles para Ad26.RSV.preF. Hay datos de liberación disponibles de otras vacunas de vector Ad26. El estudio IPCAVD001 reclutó a 30 participantes en un estudio de Fase 1 de dosis escaladas, que recibieron dosis intramusculares de hasta  $1 \times 10^{11}$  de Ad26.ENVA.01 ([5]). Las muestras de orina, garganta y bucofaríngeas se analizaron en diferentes momentos del estudio. El fundamento del muestreo fue el desarrollo de una infección respiratoria superior en participantes vacunados como un indicio de una posible enfermedad adenoviral. Se realizaron cultivos de adenovirus para la detección de adenovirus infecciosos y todas las muestras resultaron negativas. Por consiguiente, no se detectaron liberaciones de adenovirus en ninguna muestra clínica durante la administración vía intramuscular del vector Ad26. La liberación también se ha evaluado en un subconjunto de participantes del estudio IPCAVD004 ([4]). Este estudio clínico evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de las dosis intramusculares Ad26.ENVA.01 ( $5 \times 10^{10}$  pv) y Ad35-ENV ( $5 \times 10^{10}$  pv). Se analizó la liberación por medio de cultivos de adenovirus de orina y secreciones respiratorias 14 días después de la vacunación y durante enfermedades intercurrentes; todas las muestras de liberación mostraron resultados negativos para los adenovirus independientemente del vector Ad (Ad26 o Ad35) administrado.

Los estudios IPCAVD001 y IPCAVD004 analizaron la secreción de adenovirus replicativo, aunque no se evaluó la liberación de partículas de vectores no replicativos. Esto se ha evaluado en un reciente estudio clínico de Fase 2 (VAC52150EBL2001) realizado en Francia. En este estudio, se administró por vía IM una vacuna contra el ébola que emplea como vector un adenovirus tipo 26 (Ad26.ZEBOV) en dosis de  $5 \times 10^{10}$  pv. Se puso a prueba la presencia de ADN del vector Ad26.ZEBOV en muestras nasales y de orina mediante un ensayo cuantitativo basado en PCR que podría detectar la presencia de Ad26.ZEBOV replicativo y no replicativo. En todos los momentos del estudio, el nivel de ADN del

vector Ad26.ZEBOV estuvo por debajo del límite inferior de detección para todas las muestras (datos no publicados).

Estos resultados son coherentes con los estudios de liberación de vectores adenovirales derivados de otros tipos de adenovirus humanos y no humanos que no detectaron la liberación de vectores adenovirales replicativos ([11]).

**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)**

Ad26.RSV.preF inducirá una respuesta inmune (respuestas humorales y celulares) en las personas vacunadas, pero no modificará las características de los receptores humanos. La respuesta inmune inducida eliminará las células infectadas y por lo tanto también la presencia de Ad26.RSV.preF en el ser humano.

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

Ad26.RSV.preF se administrará en el ámbito hospitalario, por tanto, es muy poco probable que el OMG entre en contacto con especies animales. Ad26.RSV.preF es no replicativo y es muy poco probable que se transmita al entorno o a otros organismos. Dado que Ad26.RSV.preF no puede replicarse no hay fundamentos para suponer que el rasgo genético insertado (RSV preF) pueda transferirse al entorno en general

**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:

Dado que Ad26.RSV.preF no puede replicarse, no hay posibilidades de que el rasgo genético insertado induzca una mayor competitividad o una mayor invasividad.

Un evento hipotético sería que, Ad26.RSV.preF infecte una célula que a su vez ha sido infectada con un adenovirus para formar un nuevo OMG, con capacidad de recombinación, que podría propagarse en el entorno. Para que esto suceda, se necesitan secuencias homólogas entre un vector Ad26.RSV.preF y otros adenovirus de tipo salvaje. El ADN de adenovirus de los vectores Ad26 se encuentra en el punto de administración en el músculo, los ganglios linfáticos de drenaje y el bazo, mientras que el ADN de adenovirus de tipo salvaje común se encuentra en el tejido linfoide mucoso. Como el ADN del vector y el ADN de adenovirus salvaje no se encuentran en los mismos compartimentos del cuerpo, esto imposibilita los eventos de recombinación. Además, solo se encuentran pequeñas cantidades de ADN del vector y de adenovirus salvaje persistentes en los tejidos, lo que reduce extremadamente cualquier posibilidad de recombinación. En el teórico caso de recombinación, el virus resultante sería menos apto que el virus de infección y, por tanto, no podría propagarse.

En síntesis, los eventos de recombinación son posibles, pero no probables. Los recombinantes resultantes podrían, sin embargo, no representar un mayor nivel de riesgo que la de una infección salvaje ya presente. Tales recombinantes podrían no propagarse en el cuerpo humano o en el entorno.

Otro evento hipotético es la liberación en el entorno mediante la transcomplementación de las funciones eliminadas de E1 por proteínas virales alternativas de otros virus. En la bibliografía se describe que los vectores Ad5 no replicativos pueden transcomplementarse con proteínas virales alternativas de otros virus como el virus de Epstein-Barr (EBV) o el virus del papiloma humano (HPV). Mientras que el virus de Epstein-Barr se encuentra principalmente en las células B y en las células epiteliales, las infecciones por HPV se restringen a las superficies mucosas en el tracto genital y la orofaringe. En el hipotético caso de que los vectores de la vacuna Ad26.RSV.preF estén presentes en el lugar de la infección por HPV o EBV, solamente una infección por HPV o EBV lítica podría, en teoría, dar lugar a la replicación del vector de la vacuna restringido a las células infectadas por HPV o EBV. La vacuna Ad26.RSV.preF producida podría infectar células vecinas. No habrá una mayor propagación ya que las partículas producidas de Ad26.RSV.preF continúan siendo no replicativas en todas las demás células. Esto plantea que el riesgo de liberación en el entorno por transcomplementación es insignificante.

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

Ad26.RSV.preF se administrará en una sala de hospital. Se tomarán las precauciones necesarias para garantizar la contención de Ad26.RSV.preF y evitar la exposición del personal y las superficies a dicha vacuna. La propagación quedaría limitada a las personas en estrecho contacto con el sujeto durante la administración (personal sanitario que administra Ad26.RSV.preF y cualquier otra persona en estrecho contacto con los sujetos) y las zonas circundantes.

En el caso poco probable de que los vectores Ad26 se liberen en el entorno, no podrán generar una progenie infecciosa.

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:
El apartado 6 no procede.

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy poco probable, consultar el apartado G3
b) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, consultar el apartado G3
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy poco probable, los adenovirus se consideran virus no integrativos debido a la incapacidad del virus de integrarse en los cromosomas 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 procede
------------

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

La función prevista de Ad26.RSV.preF es inducir respuestas inmunes específicas frente a preF del VRS, que se medirán a través de la evaluación de las respuestas humorales y celulares frente a la preF del VRS. Además, se controlará a las personas que participan en el ensayo clínico de Ad26.RSV.preF mediante evaluación clínica (p. ej., exámenes físicos) y se realizará un seguimiento de los efectos adversos.

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

No se supervisarán los impactos en el ecosistema, dado que Ad26.RSV.preF no está presente de forma natural en ningún ecosistema.

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

Es muy poco probable la transferencia de material genético de Ad26.RSV.preF a otros organismos (ver G7c).

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

No procede

### 5. Duración del seguimiento

No procede

### 6. Frecuencia del seguimiento

No procede

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Se cubrirá con un apósito la zona donde se aplicó la vacuna. Las salas del centro médico utilizadas para preparar y administrar la vacuna deberán limpiarse con un desinfectante convencional para adenovirus antes y después de la manipulación.

Se deberán desinfectar y limpiar las superficies tras su utilización con un desinfectante adecuado.

Entre los métodos validados de limpieza se incluyen: exposición a solución de 0,1 M NaOH durante al menos 15 minutos.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los materiales en contacto con Ad26.RSV.preF se considerarán contaminados y todos los residuos (incluidos los viales de vacuna, las agujas y jeringas) se colocarán en contenedores para residuos de riesgo biológico inmediatamente después de la aplicación del Medicamento en Investigación.

Los materiales utilizados en el estudio serán destruidos por el centro clínico siguiendo los procedimientos institucionales de eliminación de materiales de riesgo biológico.

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

Suponiendo que se reclutarán 10 sujetos que recibirán Ad26.RSV.preF en el país notificado, se prevé la utilización de 30 viales. Ad26.RSV.preF se suministra en un vial de vidrio, tapado y sellado con precinto. Se estima que los residuos de riesgo biológico en general serán 30 viales de vidrio, tapones, tapas y las agujas, jeringas, guantes y envoltorios previstos.

**3. (b) Tratamiento de residuos**

Todos los elementos, los artículos (incluidos los guantes) y los recipientes que han estado en contacto con Ad26.RSV.preF deberán manipularse y desecharse directamente en un contenedor para residuos de riesgo biológico. Los objetos punzocortantes (ampollas, agujas, jeringas y viales usados que contengan Ad26.RSV.preF) deberán desecharse en contenedores para residuos de riesgo biológico y punzocortantes.

**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**

Ad26.RSV.preF es un IMP para ser utilizado en un ensayo clínico controlado que se realizará en instalaciones médicas competentes y bajo condiciones y procedimientos de manipulación controlados.

En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente, limpiando todo el líquido restante con un material absorbente y desechándolo en un contenedor a prueba de filtraciones para su eliminación de acuerdo con las regulaciones vigentes de eliminación de residuos. El OMG es susceptible de desinfección mediante, por ej., 0,25 M NaOH o 1% Virkon.

En caso de contacto con la piel. Desinfectar la piel y lavar con abundante agua y jabón. Consultar a un médico.

En caso de contacto con los ojos. Enjuagar los ojos inmediatamente con agua durante 10-15 minutos. Retirar los lentes de contacto. Consultar a un médico.

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

Consultar el apartado 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

Se realizará un seguimiento de los sujetos que participan en el ensayo clínico en busca de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (AAG) de acuerdo con el protocolo clínico. El personal del hospital junto con el promotor del estudio registrará y evaluarán cada AAG, y se notificará a las autoridades sanitarias cuando corresponda. Los acontecimientos adversos se registrarán y se informarán de acuerdo con los procedimientos detallados en el protocolo del estudio clínico. En caso de que se produzca un efecto indeseable, este medicamento quedará en espera hasta que los efectos se evalúen por completo y se tomen medidas para mitigar mayores riesgos. Todas las áreas e instalaciones que se han utilizado para administrar el producto deberán limpiarse y desinfectarse utilizando agentes eficaces contra los adenovirus.

## H. REFERENCIAS

1. Abbink P., et al., *Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D*. J Virol, 2007. **81**(9): p. 4654-63.
2. Fallaux F. J., et al., *New helper cells and matched early region 1-deleted adenovirus vectors prevent generation of replication-competent adenoviruses*. Hum Gene Ther, 1998. **9**(13): p. 1909-17.
3. Sheets R.L., et al, *Biodistribution and toxicological safety of adenovirus type 5 and type 35 vectored vaccines against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1), Ebola, or Marburg are similar despite differing adenovirus serotype vector, manufacturer's construct, or gene inserts*. J Immunotoxicol, 2008. **5**(3): p. 315-35.
4. Baden LR, Karita, E, Mutua, G, Bekker, LG, Gray, G, Page-Shipp L, et al. , *Assessment of the Safety and Immunogenicity of 2 Novel Vaccine Platforms for HIV-1 Prevention: A Randomized Trial*. Ann Intern Med., 2016. **164**(313-322).
5. Baden LR, Walsh, SR, Seaman, MS, et al., *First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001)*. . J Infect Dis., 2013. **207**: p. 240-247.
6. Barouch DH Tomaka FL, Wegmann F, et al., *Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19)*. . Lancet, 2018. **392**(10143): p. 232-243.
7. Mast TC Kierstead L, Gupta SB, et al, *International epidemiology of human pre-existing adenovirus (Ad) type-5, type-6, type-26 and type-36 neutralizing antibodies: correlates of high Ad5 titers and implications for potential HIV vaccine trials*. . Vaccine, 2010. **28**(4): p. 950-957.
8. Vogels R Zuidgeest D, van Rijnsoever R, et al., *Replication-deficient human adenovirus type 35 vectors for gene transfer and vaccination: efficient human cell infection and bypass of preexisting adenovirus immunity*. J Virol, 2003. **77**: p. 8263-8271.
9. Public Health Agency of Canada. *Adenovirus types 1, 2, 3, 4, 5 and 7 - Pathogen Safety Data Sheet*. 18 May 2017]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds3e-eng.php>.
10. Health and Safety Executive. *The SACGM Compendium of Guidance*. 05 Sep 2018]; Available from: <http://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part2.pdf>.

11. Keefer MC Gilmour J, Hayes P, et al. , *A phase I double blind, placebo-controlled, randomized study of a multigenic HIV-1 adenovirus subtype 35 vector vaccine in healthy uninfected adults*. PLoS One, 2012. 7(8): p. e41936.