

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/18/33
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	16/11/2018
d) Título del proyecto:	<p>Ensayo clínico RSV PED-011 titulado: “Estudio Fase I/II aleatorizado, observador ciego, controlado, multicéntrico para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna experimental frente el virus respiratorio sincitial (VRS) de GSK Biologicals basada en las proteínas virales F, N y M2-1 del VRS codificadas por un adenovector derivado del chimpancé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), administrada en esquema de una o dos dosis por vía intramuscular según pauta 0, 1 meses a lactantes de 6 a 7 meses de edad.”</p> <p>El título corto se proporciona para mayor comodidad:</p> <p>“Estudio para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna experimental frente al virus respiratorio sincitial (VRS) de GSK Biologicals basada en proteínas virales codificadas por un adenovector derivado del chimpancé (ChAd155 RSV) (GSK3389245A) en lactantes”.</p>
e) Período propuesto para la liberación:	La duración del ensayo clínico RSV PED-011 será aproximadamente 24 meses por sujeto, añadiendo un estimado de 6 meses de reclutamiento.

El estudio durará en total unos 30 meses desde el primer paciente reclutado hasta la última visita del último paciente (Diciembre 2019).

2. Notificador

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

3. Definición del OMG

El nombre del OMG es ChAd155-RSV.

Este virus recombinante es un organismo modificado genéticamente (OMG) basado en un adenovirus simio (derivado de chimpancé) serotipo 155 del grupo C (ChAd155) sin capacidad de replicación, que se ha construido delecionando las regiones E1 y E4 del genoma viral, y que por ingeniería genética expresa tres proteínas del VRS: la proteína de fusión F (delecionada la región transmembrana y el endodominio: F0 Δ TM), la proteína N de la nucleocápside y la proteína anti-terminación de la transcripción M2-1. Estos genes de los antígenos VRS se han insertado en la zona delecionada del gen E1.

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*

Especie del organismo parental: Adenovirus de chimpancé del subgrupo C

La identidad del OMG es ChAd155-RSV, como único nombre utilizado para este vector recombinante. ChAd155-RSV es un organismo modificado genéticamente procedente del adenovirus simio (derivado de chimpancé) serotipo 155 del grupo C (ChAd155). Este adenovirus forma parte del género *Mastadenovirus* que se encuentra dentro de la familia *Adenoviridae*.

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

EL OMG (vector ChAd155-RSV) es un adenovirus simio que tras su administración en el organismo diana se localiza en el núcleo de la célula huésped, aunque no integra su ADN en el genoma de dicha célula huésped. La integración del ADN del adenovirus en el genoma de la célula huésped se ha observado como un evento extremadamente raro en algunos cultivos primarios de líneas celulares humanas. De acuerdo con las guías de referencia de la EMA, los vectores adenovirales son considerados como vectores no-integrativos.

El OMG es un vector no competente para su replicación y por lo tanto estable genéticamente por defecto por lo que se considera que no presenta ningún mecanismo interno para la variación/transferencia genética. Como el OMG no es capaz de replicar su genoma, no se esperan alteraciones en el genoma de la célula huésped.

La estructura genética de la vacuna OMG es verificada en diferentes tiempos durante el proceso de producción para demostrar la integridad del vector y la identidad del inserto (como el patrón de restricción y la secuencia del genoma completo). Todos los análisis de caracterización genética de los productos analizados han mostrado conformidad con las secuencias predichas.

Los adenovirus tienen un genoma de ADN de doble cadena, una cápside resistente y no tienen membrana lipídica, por lo que se espera que sean estables. Algunos factores que pueden afectar su estabilidad genética son la temperatura (aunque los adenovirus sólo se inactivan a temperaturas superiores a los 56°C), y la luz ultravioleta, ambas condiciones ausentes del medioambiente habitual. Los productos de limpieza también afectan a la estabilidad genética de los adenovirus; los adenovirus son sensibles a desinfectantes como hipoclorito de sodio al 1%, glutaraldehído al 2%, y dodecilsulfato sódico 0.25%.

Uno de los factores que más puede afectar la estabilidad genética del constructo es la aparición de adenovirus de replicación competente (ARC). La formación de ARC puede tener lugar por recombinación homóloga entre el vector viral ChAd155 y la región E1 del adenovirus humano serotipo 5 de la célula huésped. Sin embargo, el riesgo de que ocurra este evento es muy bajo, en el ChAd155-RSV (LSM y sustancia activa) se analiza la presencia de ARC usando un ensayo de ARC (especificación: <1 RCA/3x10¹⁰ pv). La confirmación de la ausencia de ARC ha sido demostrada en todos los lotes fabricados hasta la fecha.

El stock del virus se almacena a < -60°C hasta su uso. La estabilidad a largo plazo para el producto final se demostró por un periodo de tiempo de hasta 48 meses almacenado a < -60°C, que confirma que el material cumple con las especificaciones de estabilidad del producto durante 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: IT, BE, FI, PO (Italia, Bélgica, Finlandia y Polonia)	

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"> - Estado miembro de la notificación: GB - Número de la notificación: GM462.15.81; número EudraCT: 2014-005333-31; REC: 15/SC/0133 - Estado miembro de la notificación: ES - Número de la notificación: B/ES/16/07; número EudraCT: 2016-000117-76 - Estado miembro de la notificación: IT - Número de la notificación: No aplica; número EudraCT: 2016-000117-76 	

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"> - Estado miembro de la notificación: US, Canadá, Taiwán, Panamá, Australia, Hong Kong - Número de la notificación: No aplica 	

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

<p>No hay datos disponibles sobre el impacto ambiental de la liberación de ChAd155-RSV. Sin embargo, la probabilidad de que ChAd155-RSV sea persistente e invasivo en hábitats naturales es baja por las siguientes razones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La falta de expresión prolongada del transgén hace a los adenovirus vectores virales no competentes para su replicación y por tanto atractivos para el desarrollo de vacunas. Poseen un virión estable, lo que permite que los insertos de genes extraños permanezcan estables y puedan infectar muchos tipos de células diferentes. El vector ChAd155 que se usará en el estudio clínico propuesto es un vector con replicación deficiente y sólo es capaz de transducir células animales. Además, el genoma del adenovector es epicromosómico, lo que evita el riesgo de integración del ADN viral en el genoma celular del huésped después de la infección (Feuerbach y Crystal 1996). • El riesgo de formación de ARC por recombinación homóloga entre el vector viral ChAd155 y la región humana E1 Ad5 de la célula huésped es muy bajo, debido a la falta de secuencias homólogas entre las regiones flanqueantes a la región humana Ad5 y la región E1 del adenovirus del chimpancé. Se ha
--

demostrado que la recombinación y producción de ARC no ocurre cuando son inoculados (siembra) en las células HEK-293 (Colloca and Folgori 2013), eliminando así el problema de la generación de ARC durante la fabricación del adenovector. Para verificarlo, se evalúa la presencia o no de ACR en ChAd155-RSV durante los diferentes pasos del proceso de fabricación (Ver la sección A.3 (c)).

- El ChAd155-RSV es incapaz de sobrevivir fuera de la célula huésped (animal) ya que el vector tiene una replicación defectuosa.
- Para minimizar la liberación del virus vectorizado recombinante en el medio ambiente, cada vacuna se produce en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) con el consecuente manejo del material vivo en las instalaciones de laboratorio apropiadas. De esta manera se asegura que cualquier liberación de OMG es contenida, inactivada e incinerada, utilizando equipos de un solo uso tanto como sea posible para evitar la liberación del material genético modificado al medio ambiente. Además, la administración de la vacuna se llevará a cabo en una sala con acceso restringido donde cualquier desecho o material utilizado para la administración del OMG se esterilizará en autoclave y/o se incinerará después de la vacunación.
- Existe una posibilidad teórica de diseminación de partículas víricas en el medio ambiente y, potencialmente, al público durante la liberación propuesta. Los adenovirus recombinantes defectuosos se han utilizado ampliamente en ensayos clínicos, mediante administración directa o estrategias de terapia celular (contenidos en las células). En la mayoría de los estudios no se ha detectado liberación en las muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces), y cuando se detecta a través de la orina o la saliva, desaparecen a los pocos días tras la administración. Después de la administración de un adenovirus simio similar E1/E4-delecionado (ChAd3) pero que expresa un gen del virus de la Hepatitis C, no se detectaron restos del vector viral ni en orina ni en frotis de garganta después de la inmunización intramuscular con el adenovirus humano o de chimpancé (clinical study HCV001, EudraCT Number: 2007-004259-12). En el estudio propuesto, se llevarán a cabo medidas para minimizar la diseminación del virus y la transmisión inadvertida (como el uso de desinfectantes). Además, después de cada vacunación, la zona de la inyección se cubrirá con un apósito para absorber cualquier virus que pueda filtrarse a través de la aguja. A los 30 minutos se retirará el apósito [en el hospital y el personal del hospital se encargará de eliminarlo como desecho de OMG en autoclave.](#)

Se realizaron estudios de toxicidad y se descartó cualquier toxicidad del propio vector y del producto de la expresión transgénica, por lo tanto, no se prevén efectos nocivos.

Finalmente, como la liberación se llevará a cabo en un ensayo clínico y el medicamento en investigación se administrará por vía intramuscular a los sujetos, es muy poco probable que el OMG entre en contacto con el medio ambiente.

En conclusión, el impacto ambiental potencial de la liberación del OMG es insignificante.

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

Por favor, tenga en cuenta que en la siguiente sección la información relativa con el organismo receptor (el vector diseñado como “vacío” (por ejemplo: sin el transgén)) y el organismo parental (el organismo del cual se deriva el vector) se proporciona cuando corresponde.

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): <i>Adenoviridae</i>
ii) Género: <i>Mastadenovirus</i>
iii) Especie: adenovirus simio subgrupo C
iv) Subespecie: N/A
v) Cepa: Serotipo 155 del adenovirus del chimpancé (cepa parental). El organismo receptor contiene delecciones en las regiones E1 y E4 y sustitución

de la región nativa E4 por E4ORF6 del adenovirus humano 5 (Ad5).
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
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 está diseñado en un laboratorio, y por lo tanto no se encuentra de manera 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 huésped natural del adenovirus ChAd155 es el chimpancé. El adenovirus ChAd155 parental no se encuentra en el ecosistema natural fuera de su huésped natural.	
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: N/A	

5. a) Técnicas de detección

La infectividad del adenovirus ChAd155 se evalúa utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (Q-PCR) para cuantificar las partículas virales en las células huésped, y un ensayo de inmunocitoquímica con un anticuerpo anti-hexón que ha mostrado reactividad frente a la proteína del hexón de ChAd155 (la proteína del hexón es la proteína VI del Adenovirus, es una de las proteínas de la cápside del virus).

5. b) Técnicas de identificación

Ver la sección B.5. (A) 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
En términos de clasificación de riesgo, el adenovirus de chimpancé es considerado como un agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). La designación del grupo 2 aplica a los agentes que pueden causar enfermedades en el hombre y pueden constituir un riesgo para los trabajadores, aunque es poco probable que se propague a la comunidad y para el que hay normalmente una profilaxis efectiva o un tratamiento disponible.	
Sin embargo, la mayoría de los vectores virales han sido construidos mediante la delección de la región E1 que codifica genes clave requeridos para la replicación del virus. Estos vectores delecionados en E1 son incapaces de establecer una infección productiva y transmisible en humanos. Por lo tanto, estos vectores E1 delecionados se pueden considerar avirulentos y pueden ser manejados de forma segura en un nivel de contención 1.	

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	<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 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
El adenovector de la vacuna, ChAd155, tiene una replicación deficiente y es una variación de una especie que afecta a chimpancés, por lo tanto, se considera que no es patógeno para los seres humanos u otros organismos. Además, los adenovirus no se integran en el genoma del huésped y no presentan un riesgo de activar provirus latentes.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: N/A. El organismo receptor con replicación defectuosa no se genera en los ecosistemas naturales.		
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: N/A. El organismo receptor con replicación defectuosa no se genera en el ecosistema donde se va a liberar.		
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
N/A		
d) Factores que afectan a la reproducción: N/A		

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
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

Los vectores adenovirales no forman estructuras de supervivencia.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Los adenovirus se inactivan por calor y son susceptibles a diferentes agentes químicos, como el hipoclorito de sodio al 1% y glutaraldehído al 2%, comúnmente utilizados como desinfectantes. Se logra una eliminación completamente efectiva mediante autoclave a 121°C durante 15 minutos. Se espera que estos factores también apliquen al OMG en estudio.

10. a) Vías de diseminación

Los adenovirus se transmiten de manera efectiva por contacto directo a través de aerosoles y gotitas de agua, e indirectamente vía contacto con objetos contaminados de secreciones respiratorias procedentes de personas infectadas. La dosis mínima infectiva de un adenovirus son 150 unidades formadoras de placa cuando se administra intra-nasalmente. Los adenovirus pueden también expandirse a través de la vía oral-fecal.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la diseminación de adenovirus son la dosis de administración, la formación de aerosoles y la proximidad de huéspedes 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)

Consultar las secciones A 4, 5 y 6.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético
- iii) Sustitución de una base

iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado previsto de las modificaciones genéticas descritas a continuación es desarrollar un vector simio adenoviral recombinante, defectivo en su replicación pero capaz de expresar los 3 antígenos del VRS: la proteína de fusión (F) delecionada de las regiones transmembrana y citoplasmática (F0ΔTM), la proteína de la nucleocápside (N) y la proteína anti-terminación de transcripción (M2-1) en las células infectadas y activar una respuesta inmune VRS antígeno-específica en el huésped.

Para la preparación del OMG, las secuencias codificantes del organismo parental innecesarias para la generación del mismo son sustituidas por un cassette de expresión completo que contiene las secuencias de los antígenos VRS y secuencias reguladoras adicionales que se necesitan para la expresión de proteínas como el promotor del citomegalovirus humano y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino. El propósito de estas modificaciones genéticas es la preparación de un vehículo eficiente que transporte los antígenos VRS.

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

Se consideran dos vectores:

plásmido	<input checked="" type="checkbox"/> Plásmido que lleva el transgén VRS
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>

Otros (especifíquense): Cromosoma artificial bacteriano (BAC según las siglas inglesas) (organismo receptor)

b) Identidad del vector:

El ADN del transgén VRS fue clonado en el vector vehículo (plásmido) bajo el control del promotor del (HCMV citomegalovirus humano) con la secuencia TetO insertado por detrás de la caja TATA del promotor HCMV y de la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (BGHPA por sus siglas en inglés).

Se usan técnicas de manipulación del ADN estándar en *E.coli* (clonación directa y recombinación homóloga) para clonar el genoma viral de ChAd155 en el 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 mediante recombinación homóloga. El virus ChAd155-RSV resultante fue rescatado en una línea celular derivada de HEK293 expresando el represor Tet, denominada como Procell-92.S mediante transfección, y fue posteriormente amplificado mediante pases seriados.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

No existen huéspedes identificados para ninguno de los plásmidos ya que son productos de clonación que no están disponibles en el medio natural y no tienen capacidad infectiva.

- El contenido genético de la construcción del plásmido VRS son los antígenos del virus respiratorio sincitial, cuyo hipotético huésped sería humano.
- El vector ChAd155 codifica para el genoma adenoviral simio excepto para las regiones E1 y E4; éste tendría el mismo huésped que el tipo salvaje.
- El vector Ad5E4orf6 tendría a los humanos como huésped potencial debido a su naturaleza adenoviral.
- BAC es un constructo de ADN, basado en un plásmido de fertilidad funcional (o plásmido F), usado para la transformación y clonación en bacteria, usualmente *E.coli*. Por lo tanto *E.coli* sería su huésped.

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

El gen de resistencia a kanamicina en el plásmido que contiene el cassette del transgén, y el gen de resistencia a ampicilina en el vector BAC.

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

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Se inserta un gen de resistencia a kanamicina en el plásmido del cassette de expresión del transgén VRS. Sin embargo, tras la recombinación homóloga con el vector que contiene el genoma viral modificado de ChAd155, el gen de resistencia a la kanamicina no está presente en el vector del adenovirus recombinado.

Un cassette de selección que incluye el gen suicida SacB, el gen de resistencia a ampicilina y lacZ (cassette de selección Amp-LacZ-SacB) se inserta en el vector BAC durante el proceso. Sin embargo, este cassette de selección Amp-LacZ-SacB se sustituye por el cassette del transgén del VRS y, por lo tanto, no está presente en el OMG final.

e) Fragmentos constituyentes del vector

El fragmento de ADN insertado como transgén en el vector del adenovirus del chimpancé (ChAd155) codifica las secuencias derivadas de tres proteínas del VRS y contiene el promotor del 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 BJ5183 de *E.coli*, entre el ADN viral ChAd155 y el vector VAC del subgrupo C. Las subsiguientes modificaciones genéticas fueron realizadas para la delección de E1 y E4 y el reemplazo del E4 nativo por el ORF 6 del adenovirus humano de 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 checked="" 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, (especifiquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El fragmento de ADN insertado como transgén VRS en el vector del adenovirus del chimpancé (ChAd155) contiene el transgén VRS, con secuencias consenso de codón optimizadas de F0 Δ TM seguidas por un sitio de corte de traducción 2A 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 de transcripción del promotor del citomegalovirus humano (HCMV) y la señal de poli-adenilación 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 F0 Δ TM y los otros dos antígenos VRS. Esta región 2A media el procesamiento de la poliproteína mediante un efecto de traducción denominado salto ribosomal (Donnelly et al. 2001). Después de la transfección en células de mamífero, el corte tiene lugar y la proteína F soluble se detecta en el sobrenadante del cultivo celular como se esperaba. La proteína N-M2-1 de fusión es en cambio expresada y detectada en la fracción intracelular.

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

Ver 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 RNA mensajero sintetizadas.

La secuencia de operador del operón de tetraciclina (TetO) insertada downstream del promotor del transgén del CMV en la construcción viral se pretende que ayude a la represión de la expresión del transgén durante la propagación viral. El control de la transcripción es reversible, y en el huésped donde no hay expresión de la proteína represora y el promotor de HCMV no está bloqueado, la transcripción normal del transgén continúa.

Justificación de los antígenos seleccionados para la vacuna:

- La proteína de fusión (F) delecionada de las regiones transmembrana y citoplasmática (F0 Δ TM). La proteína F es el principal antígeno de superficie del virus VRS que está bien conservado entre los subgrupos VRS-A y VRS-B. 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 con el VRS (Magro, Mas et al. 2012).
- La proteína de la nucleocápside (N) es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las diferentes cepas de VRS y conocido por ser una fuente de muchos epítomos de células T (Townsend and Skehel 1984; Anderson, Huang et al. 2010). La proteína N es esencial para la transcripción y replicación del genoma de VRS. Su función principal es la encapsidación del genoma viral protegiéndolo de las ribonucleasas.
- La proteína de la matriz (M2-1) es un factor anti-terminación de la transcripción que es importante para la síntesis eficiente del RNA mensajero (RNAm) de secuencia completa, así como para la síntesis del RNA mensajero de lectura policistrónica, que son característicos de los virus RNA monocatenarios negativos. M2-1 es un antígeno interno (no expuesto), altamente conservado entre las cepas VRS y conocido por ser una fuente de muchos epítomos de células 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 especifiquense): Integrado en el genoma del adenovirus reemplazando parte del genoma del organismo parental.

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)

La información que se detalla a continuación está relacionada con el organismo al que pertenece el transgén insertado (proteínas F, N y M2-1), es decir, el virus respiratorio sincitial humano (VRS).

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

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:

El virus respiratorio sincitial es un patógeno humano altamente contagioso que causa infecciones del tracto respiratorio (ITR) en individuos de todas las edades. Durante el primer año de vida, el 50-70% de los niños sufren la infección por este virus y prácticamente todos los niños han tenido una infección por el VRS antes de su segundo año de vida. El riesgo de infecciones graves de las vías respiratorias bajas asociado con el virus VRS es más alto en los bebés menores de 6 meses de edad y una de las principales causas de hospitalización. Aunque los niveles de hospitalización por VRS disminuyen sustancialmente después de los 6 meses de edad, hay un número considerable de infecciones por VRS en niños de 6 a 15 meses de edad que todavía conducen a bronquiolitis o (bronco)-neumonías, y que requieren atención médica especializada (Fisher, Gruber et al. 1997). La infección previa con VRS no previene infecciones posteriores. Por lo tanto, la reinfección con VRS ocurre a lo largo de la vida de un individuo y es común en todos los grupos de edad (Simoes 1999; Krilov 2011). Estas reinfecciones generalmente no se diagnostican porque generalmente se presentan como infecciones agudas comunes del tracto respiratorio superior. Sin embargo, en las personas más vulnerables (por ejemplo, sujetos inmunocomprometidos o ancianos), las reinfecciones también pueden provocar enfermedades graves (Graham, 2011).

Los antígenos de VRS usados en el OMG corresponden a tres proteínas del virus: proteína de fusión (F) con las regiones transmembrana y citoplasmática delecionadas (F0ΔTM), la proteína de la nucleocápside (N) y la proteína de anti-terminación de la transcripción (M2-1).

La proteína F es un importante antígeno de superficie y media la fusión viral a las células diana. La proteína F es un antígeno protector bien conocido, que está altamente conservado en los diferentes subgrupos y cepas del virus. La proteína F es una diana de los anticuerpos neutralizantes, incluyendo los anticuerpos monoclonales neutralizantes profilácticos *Synagis*. Esta proteína se considera esencial para la protección contra enfermedades graves asociadas con el VRS (Magro, Mas et al. 2012). La eliminación de la región transmembrana y la cola citoplasmática permite la secreción de la proteína F0ΔTM.

La proteína N es un antígeno interno o no expuesto, altamente conservado entre las diferentes cepas de VRS y se sabe que es una fuente de muchos epítomos de células T (Townsend and Skehel 1984). La proteína N es esencial para la transcripción y replicación del genoma del VRS. La función principal de la proteína N es encapsular el genoma del virus para los fines de transcripción, la replicación y el empaquetamiento del ARN, y así protegerlo de las ribonucleasas.

La proteína M2-1 es un factor de anti-terminación de la transcripción y es importante para la síntesis eficiente del ARN mensajero de longitud completa, así como para la síntesis de ARNm de lectura policistónica, que son característicos del RNA monocatenario negativo. El antígeno M2-1 es interno y está altamente conservado en las diferentes cepas de VRS y se sabe que es fuente de muchos epítomos de células T (Townsend y 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 adenovirus de chimpancé es considerado como un agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). La designación del grupo 2 aplica a los agentes que pueden causar enfermedades en el hombre y pueden constituir un riesgo para los trabajadores, aunque es poco probable que se propague a la comunidad y para el que hay normalmente una profilaxis efectiva o un 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>El OMG tendrá una supervivencia o estabilidad comparable con el virus de tipo salvaje. El organismo modificado genéticamente es defectivo para su replicación (regiones E1 y E4 delecionadas). El OMG entrará en una célula y permanecerá de forma episomal evitando así el riesgo de integración del ADN viral en el genoma huésped tras la infección de las células huésped. El OMG no puede replicarse ya que es un virus no integrativo. Solamente las proteínas pueden pasar de una molécula a otra debido al efecto <i>bystander</i>.</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

Ver sección A.3.c

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>El OMG tiene replicación deficiente y no se considera un patógeno para el huésped ni para otros organismos.</p> <p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?</p> <p style="text-align: right;">humanos <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">otros <input type="checkbox"/></p>		

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

Para obtener información relevante especificada en 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 efectos tóxicos ni alérgicos. Al igual que con todas las vacunas inyectables, pueden ocurrir reacciones alérgicas sistémicas inmediatas a la vacunación. Sin embargo, estas reacciones son muy raras y se estima que ocurra una vez por cada 450.000 a una vez por cada 1.000.000 de vacunaciones para vacunas que no contienen alérgenos como la gelatina o la proteína del huevo (Zent, Arras-Reiter et al. 2002). Durante el estudio, todos los bebés permanecerán en observación durante todo el proceso de administración del OMG (seguimiento visual y medición de signos vitales) en el sitio del estudio durante al menos 60 minutos después de la vacunación.

El estudio propuesto se realiza en bebés de 6 y 7 meses de edad, que probablemente no estén expuestos al VRS. La vacunación intramuscular generalmente precipita una reacción inflamatoria local transitoria y autolimitada. Esto puede incluir típicamente enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad. La mayoría de los síntomas sistémicos observados en un ensayo clínico con un producto similar realizado en adultos sanos a dosis única (vacunas basadas en adenovirus de chimpancé con ChAd3 como vector para la vacunación frente a la hepatitis C) no superaron la intensidad más leve [HCV001 Estudio clínico Informe, 2011]. En general, la fatiga, el dolor de cabeza y el malestar fueron los efectos adversos sistémicos reportados con mayor frecuencia.

La inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de la vacuna ChAd155-RSV ha sido evaluada en adultos sanos de entre 18 y 45 años de edad (estudio 201974 [RSV PED-001; NCT02491463]). No se identificaron problemas de seguridad significativos hasta el día 60 en el estudio RSV PED-001. En general, la dosis alta de la vacuna ChAd155-RSV (5×10^{10} pv) parece ser más reactogénica (local y general) que la dosis baja de la vacuna ChAd155-RSV (5×10^9 pv). Sin embargo, el perfil de reactogenicidad fue menor que el observado en el grupo Bexsero. No se observó ninguna señal de seguridad en los parámetros de hematología evaluados (hemoglobina, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado) en los sujetos que recibieron la vacuna ChAd155-RSV. No se observó ninguna reducción significativa en el recuento de plaquetas ni se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de coagulación hasta 30 días después de la dosis 2. Se observó un aumento aproximado de 2.4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes frente a VRS tipo A (título medio geométrico (GMT) desde el inicio) con ambas dosis (baja y alta) después de la primera dosis. No se observó ningún efecto de refuerzo después de la segunda dosis. Se observó mediante ELISpot una respuesta de células B secretoras de anticuerpos IgG e IgA anti-F y respuesta de células T secretoras de INF- γ , específica frente a los antígenos F, N y M2-1 en el grupo de dosis alta de vacuna VRS después de la primera dosis. No hubo respuesta de refuerzo después de la segunda vacunación. No se observó respuesta específica de células T CD4 inducida por la vacuna evaluada mediante la técnica de tinción intracelular (ICS). Para las células T CD8 sólo se obtuvo una respuesta débil de INF- γ y CD8 frente al antígeno N para algunos sujetos, igualmente detectada mediante ICS.

Todos los datos no clínicos disponibles sugieren que la vacuna candidata ChAd155-RSV tiene un perfil aceptable de inmunogenicidad, eficacia, biodistribución, tolerabilidad/toxicidad para realizar el ensayo clínico.

Aunque los adenovirus humanos pueden causar más infecciones en niños y en poblaciones inmunocomprometidas, ChAd155-RSV tiene replicación deficiente y se deriva de una especie de chimpancé, por lo tanto, se considera que no es patógeno. Además, se tomarán precauciones extremas en la selección del paciente, donde los bebés con cualquier afección inmunosupresora o inmunodeficiente confirmada, o con sospecha de que presenten cualquier afección médica que, a juicio del investigador, haría que la inyección del OMG sea insegura, se excluirán del estudio.

Además, el OMG no presenta un riesgo de integración o activación de provirus latentes.

Dado que es un virus con replicación deficiente, no se espera que el OMG muestre capacidad para la colonización. De hecho, no se ha detectado ninguna probabilidad de generar ACR, según se evaluó en los diferentes pasos del proceso de fabricación de la vacuna.

Finalmente, no se expresan genes de resistencia a antibióticos en el OMG, excluyendo aún más los patrones de resistencia a los antibióticos.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

EL OMG puede detectarse usando PCR con secuencias generales del adenovirus simio o específicas para el serotipo 155 de análisis. También puede ser detectados mediante un ensayo inmunocitoquímico con un anticuerpo anti-hexón que ha mostrado reactividad contra la proteína del hexón de ChAd155.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad de ChAd155-RSV se confirma mediante la secuenciación del ADN del genoma completo. Las pruebas de identificación del vector y del inserto se realizaron en varias etapas durante la fabricación del producto utilizando diferentes métodos, que incluyen: PCR, digestión de restricción y expresión de transferencia de Western del transgén.

F. Información sobre la liberación

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

La liberación del OMG ocurrirá en el proceso de administración del producto en investigación (vacuna), en instalaciones adecuadas del hospital o centro de salud, mediante inyección intramuscular a los sujetos participantes en el ensayo clínico de referencia, ensayo clínico internacional multicéntrico.

Este ensayo clínico es un ensayo en fase I/II en bebés de 6 y 7 meses, con una baja probabilidad de exposición natural al VRS antes de su inclusión en el estudio.

El OMG ChAd155-RSV se ha desarrollado como una vacuna profiláctica candidata para la inmunización activa de bebés para la prevención de cualquier infección del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis, neumonía, bronconeumonía) asociada con el VRS (subtipos A y B). La vacuna en investigación ChAd155-RSV se administrará a aproximadamente a 100 sujetos en total. Como control, se vacunarán al menos 50 sujetos con placebo o un comparador activo (Menveo o Bexsero, o Nimenrix o Synflorix). La elección del control entre un comparador activo o placebo se hará a nivel de país. En España, se selecciona Bexsero; vacuna meningocócica B multicomponente de GSK (recombinante absorbida) como comparador activo.

El propósito de este ensayo es proporcionar información crítica sobre el perfil de seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna ChAd155-RSV en lactantes que probablemente no hayan estado expuestos al VRS antes de pasar a un ensayo de prueba de concepto en lactantes que comparará el régimen de una y dos dosis. Este estudio también evaluará si existe un riesgo de “enfermedad respiratoria incrementada de VRS inducida por la vacuna”, después de la vacunación de bebés de 6 y 7 meses, probablemente no estén expuestos al VRS con la vacuna ChAd155-RSV.

La administración del OMG será realizada por personal dedicado y capacitado convenientemente. Se proporcionarán instrucciones detalladas sobre cómo prevenir la contaminación por la diseminación accidental de la vacuna a todo el personal involucrado en el manejo del producto.

No se esperan beneficios ambientales significativos después de la liberación del OMG durante 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 medioambiente de las localizaciones geográficas de los centros del estudio donde tendrá lugar la administración del OMG ChAd155-RSV.	

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

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

ChAd155-RSV se administrará en las localizaciones que se proporcionan en la tabla a continuación.

Dirección de las localizaciones del estudio clínico
Hospital La Paz Edificio Materno-Infantil, Servicio de Neonatología. Planta 2ª Paseo de la Castellana, 261
Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS) Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias pediátricas. 2º Planta. Travesía da Choupana s/n 15706 - Santiago de Compostela (A CORUÑA)
Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO) 46020- Av. Cataluña, 21 (VALENCIA)
Hospital 12 de Octubre Edificio Materno-Infantil. Servicio de Pediatría. Sección de Infectología Pediátrica. 6ª Planta. Av. De Córdoba s/n
Hospital Universitario Puerta de Hierro Servicio de Pediatría. 2ª Planta. C/ Manuel de Falla, 1. 28222 Majadahonda (MADRID)
Hospital Clínico San Carlos- Servicio de Pediatría C/ Dr. Martín Lagos, s/n
Hospital Universitario de Burgos Unidad de Investigación. Planta 0 Bloque G Av. Islas Baleares s/n 09006 BURGOS
International Hospitality Projects (IHP) Jardín de la Isla, nº6 - Accesorio nº 1 Edificio Expolocal 41014 Sevilla
Hospital Universitario HM Montepíncipe Servicio de Pediatría Av. de Montepíncipe, 25 28660 - Boadilla del Monte Madrid

<p>Hospital Universitario HM Puerta del sur Servicio de Pediatría Av. de Carlos V, 70 28938 – Móstoles Madrid</p>	
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No se requiere un área específica para esta liberación. La liberación del OMG tendrá lugar en las instalaciones de un hospital o centro de salud estándar dentro de cada una de las instituciones clínicas designadas.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No se requiere área específica para el centro. La vacuna del estudio debe almacenarse en las condiciones de almacenamiento y temperatura indicadas en la etiqueta, en un sitio seguro y cerrado. El espacio de almacenamiento usado para los medicamentos en investigación debe ser claramente delimitado y separado físicamente de todos los demás fármacos, muestras/artículos contenidos en la instalación de almacenamiento. El acceso al equipo de almacenamiento (refrigerador/ cámara frigorífica/congelador) debe estar restringido a personal autorizado. Los OMG se transfieren de su sitio de almacenamiento a la sala clínica para la administración del paciente en recipientes sellados y rígidos para garantizar que la probabilidad de derrame accidental se reduzca al mínimo.</p> <p>Las superficies ambientales y los dispositivos médicos deben limpiarse de forma rutinaria con un desinfectante de grado hospitalario. Todos y cada uno de los residuos deben desecharse de acuerdo con el proceso local para los residuos de riesgo biológico.</p>	
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No aplica ya que la liberación del OMG se realizará durante un ensayo clínico en el entorno hospitalario.</p>	
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplica ya que la liberación del OMG se realizará durante un ensayo clínico en el entorno hospitalario.</p>	

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Este estudio evaluará dos regímenes de vacunas: una dosis de 1.5×10^{10} partículas virales (pv) o dos dosis de 5×10^{10} partículas virales (pv) de la vacuna ChAd155-RSV. Se administrarán por vía intramuscular (en el muslo anterolateral). Para las dos dosis programadas se utilizará un intervalo de aproximadamente un mes entre las dosis.</p> <p>La vacuna ChAd155-RSV en investigación se administrará a aproximadamente a 100 sujetos, 50 recibirán una dosis de 1.5×10^{10} pv de la vacuna ChAd155 y 50</p>
--

sujetos recibirán dos dosis de la vacuna ChAd155 de 5×10^{10} pv. En el mismo centro de investigación, los bebés se vacunarán secuencialmente, separados por un intervalo mínimo de 60 minutos para permitir la monitorización de cualquier evento agudo (por ejemplo, reacción de hipersensibilidad).

En total se estima que se administrarán 18×10^{11} pv, lo que corresponde a un máximo de 150 viales a nivel de estudio, en todos los países participantes. Se incluirán sujetos adicionales en caso de pérdida de seguimiento (o seropositividad frente al VRS).

b. Duración de la operación:

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

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

El OMG está destinado únicamente para uso clínico de acuerdo con las disposiciones del protocolo clínico. La cantidad de ChAd155-RSV suministrada al centro en cualquier momento se limita a la necesaria para su administración a los sujetos. El acceso al producto está restringido exclusivamente al personal autorizado. Se ha elegido la vía de administración intramuscular para minimizar la posible diseminación del producto en el sujeto participante.

El OMG se debe suministrar a los lugares donde se realiza el estudio clínico en viales sellados que estén debidamente etiquetados y empaquetados. La preparación y la administración del producto debe ser realizada por personal debidamente capacitado, bajo la responsabilidad del investigador y de acuerdo con el protocolo clínico, respetando las normas de Buena Práctica Clínica.

Los viales serán importados desde Bélgica y almacenados en congeladores a $<-60^{\circ}\text{C}$ en los centros de investigación hasta su uso.

Se ha observado que la punción del vial taponado con una aguja es una fuente potencial de aerosoles. Este vial taponado contiene el OMG en estudio.

La superficie de la mesa utilizada para preparar el OMG para la inyección debe descontaminarse antes y después de la manipulación del vial que contiene el OMG. La descontaminación anterior y posterior se lleva a cabo con una solución al 1% de hipoclorito de sodio. Todas las transferencias del preparado con OMG deben realizarse utilizando un recipiente cerrado claramente etiquetado con el símbolo de riesgo biológico. Todos los empleados seguirán la política de la clínica u hospital recomendada para el manejo de las vacunas OMG con vectores virales.

Cualquier material contaminado se retirará de la habitación y se mantendrá en contenedores sellados o bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como desechos médicos de riesgo biológico. Algunas instituciones pueden requerir que los desechos contaminados con OMG se destruyan por separado con respecto al resto de desechos biológicos.

No hay una prueba biológica diseñada específicamente determinar si el personal

que maneja este OMG se ha infectado o no en caso de diseminación accidental.

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

No aplica. Todas las administraciones de OMG se realizarán en instalaciones convencionales de hospital en las instituciones clínicas previamente listadas.

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 inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de la vacuna pediátrica frente al VRS (vacuna ChAd155-RSV) se evaluaron en adultos sanos de 18 a 45 años (estudio 201974 [RSV PED-001; NCT02491463]). En el estudio RSV PED-001 no se identificaron problemas de seguridad significativos hasta el día 60. En general, la dosis alta de la vacuna ChAd155-RSV (5×10^{10} pv) parece ser más reactogénica (local y general) que la dosis baja de la vacuna ChAd155-RSV (5×10^9 pv). Sin embargo, el perfil de reactogenicidad fue menor que el observado en el grupo Bexsero. No se observó ninguna señal de seguridad de los parámetros hematológicos evaluados (hemoglobina, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada) en los sujetos que recibieron la vacuna ChAd155-RSV. Hasta 30 días después de la segunda dosis, no se observaron reducciones significativas del recuento plaquetario ni se observaron cambios clínicamente relevantes de los parámetros de coagulación. Después de la primera dosis, se observó un aumento aproximado de 2.4 veces en los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a VRS tipo A (título medio geométrico [GMT] desde el inicio) con ambas dosis (baja y alta). No se observó ningún efecto de refuerzo después de la segunda dosis. Se observó con ELISpot una respuesta de células B secretoras de anticuerpos anti-F de isotipos IgG e IgA, y respuesta de células T secretoras de $\text{INF-}\gamma$, específicas para los antígenos F, N y M2-1 en el grupo de dosis alta después de la primera dosis. No hubo respuesta de refuerzo después de la segunda vacunación. No se observó una respuesta específica de células T CD4 inducida por la vacuna según la técnica de tinción intracelular (ICS). Para las células T CD8 sólo se obtuvo una respuesta de $\text{INF-}\gamma$ CD8 débil frente al antígeno N para algunos sujetos (por ICS).

Actualmente se está llevando a cabo un estudio clínico en bebés seropositivos frente a VRS de 12 a 23 meses de edad (estudio 204838 [RSV PED-002]). El presente estudio se realizará siempre y cuando se obtenga un perfil de seguridad satisfactorio de la vacuna ChAd155-RSV en estos lactantes seropositivos frente a VRS, según lo evaluado por un IDMC (Comité Independiente de Monitorización de Datos, en sus siglas en inglés) a partir de los datos acumulados hasta el día 60 del estudio RSV PED-002 (hasta 30 días después de la segunda dosis del nivel de dosis más alto).

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
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>La vacuna OMG ChAd155-RSV está basada en un vector viral recombinante que contiene antígenos relevantes del VRS, los cuales se espera que activen el sistema inmune del huésped produciendo una respuesta humoral y celular.</p> <p>La inmunidad producida por la infección natural de VRS no es capaz de prevenir reinfecciones por este mismo virus; consecuentemente las reinfecciones son comunes durante toda la vida. El OMG ChAd155-RSV se considera una solución adecuada para inducir una respuesta inmune equilibrada y más efectiva contra el VRS en una población <i>näive</i>, es decir que aún no ha estado en contacto con el virus.</p> <p>El OMG ChAd155-RSV codifica 3 proteínas de VRS que previamente se ha demostrado que activan respuestas inmune específicas en el huésped:</p> <ul style="list-style-type: none">• La proteína de fusión (F) con las regiones transmembrana y citoplasmática delecionadas (F0ΔTM), es un antígeno de superficie del VRS y el principal objetivo de la respuesta de anticuerpos neutralizantes al VRS, considerado esencial para la protección frente a la enfermedad grave asociada a VRS (Magro, Mas et al. 2012).• La proteína de la nucleocápside es esencial para la replicación y la transcripción del genoma del VRS. Es un antígeno interno o no expuesto, altamente conservado entre las diferentes cepas de VRS y se sabe que es una fuente de epítomos de linfocitos T (Townsend and Skehel 1984; Anderson, Huang et al. 2010).• La proteína de la matriz (M2-1) es un factor de anti-terminación de la

transcripción que es importante para la síntesis eficiente de moléculas de RNA que son características de los virus ARN monocatenarios negativos. M2-1 es un antígeno no expuesto o antígeno interno, altamente conservado en las diferentes cepas del VRS y se sabe que es 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 construcción de la vacuna como fuente de epítomos de células T, que inducen la inmunidad mediada por células.

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

La posibilidad de interacción con otras especies es mínima bajo las condiciones de liberación del OMG. Como se mencionó en la sección F, el OMG se administrará en sujetos en las instalaciones de un hospital o centro de salud y es poco probable que entre en contacto con otras especies animales.

Las características fenotípicas del vector ChAd155 limita aún más la posibilidad de transferencia de genes, ya que presenta una replicación defectuosa y como tal no es patogénica.

Para que haya intercambio de genes virales, desde o hacia el OMG, al genoma de otras especies de adenovirus de tipo salvaje, las células susceptibles deben infectarse simultáneamente con adenovirus de simio de tipo salvaje, lo cual es extremadamente improbable. Aunque la transmisión de adenovirus entre especies, particularmente entre humanos y primates no humanos todavía no está bien establecida, los posibles eventos de transmisión horizontal de tales virus entre humanos y primates no humanos, ocurren fundamentalmente en lugares con contacto físico cercano entre primates no humanos y humanos, como los zoológicos y otras instalaciones para animales (Wevers, Metzger et al. 2011).

Por otro lado, la información genética transportada por el ChAd155 se mantiene de forma episómica en las células infectadas, eliminando así cualquier riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped.

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 la replicación, y no hay evidencias para creer que la presencia del transgén VRS en el OMG pueda promover la selección post-liberación que incrementa 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

Debido al contexto de la liberación propuesta de OMG, donde el OMG se administra a sujetos en un hospital o sala de examen clínico cerrada, es poco probable que el OMG entre en contacto con otros organismos distintos al ser humano en el ecosistema. En el caso de una administración inadvertida a otros

organismos, es improbable una mayor diseminación debido a que el OMG no puede completar un ciclo de replicación viral y, como tal, no es virulento y no podrá diseminarse tanto en organismos diana y como en los organismos 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

No aplica. Sin embargo, puede ocurrir la posibilidad de que el personal del hospital pueda recibir el OMG por accidente (punción). Dado que la administración de la vacuna será realizada por personal médico dedicado y capacitado convenientemente este riesgo se considera mínimo. La transmisión secundaria a los familiares de los sujetos también se considera poco probable. De hecho, el lugar de la inyección se cubrirá con un apósito para absorber cualquier virus que pueda filtrarse a través del recorrido de la aguja (consulte la sección I).

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

c) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Esto es altamente improbable por las mismas razones descritas en la Sección G.3.
d) De otros organismos al OMG: Esto es muy poco probable por las mismas razones descritas en la Sección G.3.
e) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No hay datos disponibles. Sin embargo, los estudios de toxicidad descartaron cualquier efecto tóxico o patogénico del OMG. La transferencia genética no ofrece ventajas ni desventajas al organismo receptor.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica

llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No hay datos disponibles.

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

N/A

H. Información sobre la monitorización

1. Métodos de monitorización de los OMG

Los adenovirus recombinantes con replicación defectiva se han utilizado ampliamente en ensayos clínicos, tanto administrados directamente como mediante estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de las células). La mayoría de estos estudios no han detectado liberación viral en muestras biológicas (esputo, saliva, orina y heces) y los pocos que han detectado el OMG en la orina o la saliva, señalan que el OMG generalmente desaparece dos días después de la administración. Es importante destacar que en ningún caso se detectaron adenovirus capaces de replicarse para indicar la ocurrencia de eventos de recombinación *in vivo* (Zhu, Grace et al. 1999).

No se ha planificado una detección viral específica de ChAd155-RSV en fluidos biológicos o en la sangre, tanto en la propuesta actual (RSV PED-011) o en el estudio actualmente activo (RSV PED-002).

El OMG se usará en un estudio clínico con la intención de producir una respuesta inmune frente a las tres proteínas del VRS codificadas por el genoma del OMG. Por lo tanto, la monitorización de los efectos de los OMG se realizará evaluando la inmunidad humoral y celular en varios momentos posteriores a la administración del OMG.

Por otro lado, se realizará un seguimiento de los efectos secundarios de la administración de la vacuna durante el ensayo mediante un examen físico, análisis de sangre, hisopo nasal y comunicación de efectos adversos hasta 24 meses después de la inclusión del sujeto en el estudio. La evaluación de seguridad se realizará desde el inicio de la participación de cada sujeto en el ensayo clínico y hasta la visita final del estudio (los detalles se especifican en el Protocolo adjunto).

2. Métodos de monitorización de las repercusiones en el ecosistema

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

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

La probabilidad de que se produzca una transferencia de material genético a otros organismos es insignificante (consulte la sección H.7). No se han establecido medidas adicionales para detectar la transferencia de material genético del OMG a otros organismos durante la liberación propuesta.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplica. El OMG se administra en los sujetos mediante inyección intramuscular en las instalaciones del hospital o centro de salud, tal como se describe en la sección F. Además, la extracción de todas las muestras biológicas específicas por visita según protocolo se realizará en el mismo lugar, pero de manera independiente al

sitio de administración del OMG para mantener el ciego.

5. Duración del seguimiento

Se hará seguimiento de seguridad y evaluaciones de eventos de seguridad a lo largo de la participación del sujeto en el ensayo clínico y hasta la conclusión del estudio (día 710).

6. Frecuencia del seguimiento

De acuerdo con el protocolo del estudio clínico, los sujetos serán monitorizados rutinariamente para seguimiento de eventos la seguridad y datos clínicos durante las visitas planificadas durante y después del periodo de liberación del OMG (consulte los detalles en el protocolo clínico adjunto).

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las estancias o instalaciones hospitalarias o de los centros de salud usadas para preparar y administrar la vacuna OMG se limpiarán inmediatamente después de la administración con una solución de hipoclorito sódico al 1%.

Después de administrar cada vacuna, la zona de inyección se cubrirá con un apósito para absorber cualquier resto que pueda filtrarse a través del recorrido de la aguja. El apósito se eliminará como desecho de organismos genéticamente modificados en autoclave o de acuerdo a las pautas/PNT aplicables en el centro.

Todo el tratamiento posterior a la liberación del OMG en la zona de la liberación será realizado por personal debidamente capacitado para eliminar los desechos de riesgo biológico.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Tras la administración, los materiales utilizados en la administración de la vacuna se desecharán en el contenedor de residuos biopeligrosos. El acondicionamiento secundario de la vacuna no se desecha y se conserva para la contabilidad de la vacuna (no está en contacto con el OMG).

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

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

De acuerdo con el protocolo actual, 100 sujetos formarán la cohorte de tratamiento con ChAd155-RSV. Se realizarán un total de 150 administraciones intramusculares de OMG durante el estudio. Dado que es un ensayo multicéntrico que se llevará a cabo en varios países, los sujetos pueden inscribirse en cualquiera de los sitios clínicos que se enumeran en la Sección F.3 (a).

La vacuna ChAd155-RSV se suministra en un vial de vidrio, tapado con tapones de goma gris y sellado con aluminio. Según la configuración de los paquetes, los residuos generados incluirán un estimado de 150 frascos de vacunas y agujas, jeringas, envases, guantes, batas desechables, vendas y cintas asociadas para los 100 sujetos reclutados en esta cohorte.

3. (b) Tratamiento de residuos

Los desechos generados durante el transcurso del estudio serán destruidos en el centro de investigación, siguiendo los procedimientos institucionales o clínicos aceptados (por ejemplo, autoclave, incineraciones o tratamiento con soluciones de hipoclorito sódico) por personal entrenado para la eliminación de residuos biopeligrosos.

El instrumental desechable y cualquier otro material utilizado para la administración de la vacuna o para la recolección de fluidos corporales se eliminará de acuerdo con los procedimientos de bioseguridad del centro. El material no desechable se limpiará con desinfectantes químicos con actividad viricida probada y después se esterilizarán por autoclave del centro.

Al finalizar la administración de la vacuna, ésta será destruida en el centro, siguiendo los procedimientos institucionales o clínicos aceptados por el personal capacitado en la eliminación de desechos de riesgo biológico, o bien destruido en una instalación con licencia contratada por el centro. Las vacunas no usadas se destruirán en dependencias adecuadas para la gestión de residuos biopeligrosos del promotor del estudio (GSK Biologicals SA) de acuerdo a los procedimientos de bioseguridad establecidos para el manejo de OMG, después de concluir la fase de reconciliación.

Al terminar la fase de tratamiento del estudio, cada centro participante preparará un resumen general con una lista de todas las vacunas del estudio recibidas, no utilizadas, parcialmente utilizadas y destruidas, que será debidamente monitorizada por el promotor del estudio.

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, pinchazo de aguja u otra lesión por punción, contaminación ocular), el personal encargado de la preparación, acondicionamiento o manejo del producto notificará al Investigador Principal y al resto del personal que requiera notificación en base a las políticas institucionales del centro (también al Centro Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente (CIOMG)). Todo el personal será instruido en los procedimientos de actuación en caso de liberación accidental del OMG.

Aunque los adenovirus pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo en las superficies, y son resistentes a desinfectantes lipídicos al ser virus no envueltos, en el improbable caso de que se produzca un derrame accidental, el OMG se inactivará por calor y/o otros agentes químicos, tal como el hipoclorito sódico al 1% o

glutaraldehído al 2%. La eliminación completa y efectiva se consigue mediante autoclave a 121°C durante 15 minutos.

En el caso de vertido accidental, se cubrirá el vertido con papel absorbente de inmediato, con el fin de que se absorba todo el líquido que contiene el OMG y se limpiará la superficie afectada con solución de hipoclorito sódico al 1%. La solución desinfectante se dejará en contacto con la superficie contaminada durante al menos 30 minutos. Antes de comenzar a trabajar en el estudio el equipo será entrenado en cómo manejar derrames y se registrarán los entrenamientos en la documentación del estudio en cada centro.

Para minimizar la probabilidad de pinchazo accidental con la aguja de la jeringa con la que se administra la vacuna/OMG se entrenará convenientemente al personal que participa en el estudio, que deberá demostrar una adecuada competencia en los requerimientos específicos para el manejo del OMG antes del inicio del mismo. No se esperan inoculaciones accidentales en el personal participante en el estudio, pero si ocurrieran, se considerará el OMG como seguro y se seguirán las guías locales de actuación en estas situaciones.

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

Ver 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

N/A

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

Ver la sección J.1

Los sujetos incluidos en el ensayo clínico son sometidos a un seguimiento para la detección de eventos adversos y eventos adversos graves (EAG) tal como se describe en el protocolo. Cada EAG se recoge y evalúa por el personal del hospital y por el promotor, y las Autoridades Reguladoras serán informadas cuando así sea necesario. Los eventos adversos se registrarán y notificarán de acuerdo con los procedimientos detallados en el protocolo del estudio clínico.

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

REFERENCES:

- Anderson, R., Y. Huang, et al. (2010). "Prospects for defined epitope vaccines for respiratory syncytial virus." Future Microbiol 5(4): 585-602.
- 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.
- 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.
- Krilov, L. R. (2011). "Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention." Expert Rev Anti Infect Ther 9(1): 27-32.
- 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.
- Simoës, E. A. (1999). "Respiratory syncytial virus infection." Lancet 354(9181): 847-852.
- 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.
- 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 replication-competent adenovirus isolates from large-scale production of a recombinant adenoviral vector." Hum Gene Ther 10(1): 113-121.