

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/21/06
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	10/11/21
d) Título del proyecto:	Estudio Fase II, simple ciego, aleatorizado, controlado e internacional para evaluar la seguridad, reactogenicidad, eficacia y respuesta inmune tras el tratamiento secuencial con un oligonucleótido antisentido (ASO) para la hepatitis B crónica (HBC) seguido de inmunoterapia dirigida contra la hepatitis B crónica (HBC-IT) en pacientes con HBC en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (AN).
e) Período propuesto para la liberación:	La duración de la fase de tratamiento del ensayo clínico TH HBV ASO-001 durará entre 9-12 meses desde febrero de 2022. Con el seguimiento de la seguridad, la duración total del estudio por participante será de 3 años, completándose el estudio en julio de 2025. La duración total del estudio será aproximadamente de 4 años.

2. Notificador

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

3. Definición del OMG

En el presente ensayo se tratarán dos OMG complementarios, por lo que se responderá a cada cuestión de este documento especificando para cada uno de ellos.

OMG ChAd155-hli-HBV

Por favor, vea a continuación la nomenclatura propuesta de términos usados en este documento:

- Organismo donante: el/los organismo(s) de los cuales derivan las secuencias codificadas por el OMG.
- Organismo receptor: el esqueleto del vector adenovirus derivado del simio defectivo en replicación ChAd155 “vacío” (es decir, sin el transgén).
- Organismo parental: organismo del cual se deriva el vector diseñado por ingeniería genética.

OMG MVA-HBV

Por favor, vea a continuación la nomenclatura propuesta de términos usados en este documento:

- Organismo donante: el/ los organismo(s) de los cuales las secuencias codificadas por el OMG son derivadas.
- Organismo receptor: el esqueleto del vector por ingeniería “vacío” (es decir, sin el transgén).
- Organismo parental: el organismo de donde se deriva el esqueleto del vector por ingeniería genética.

OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV (ambos)

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) **OMG ChAd155-hli-HBV**

Orden: Adenoviridae, género: Mastadenovirus, especie: adenovirus de simio, subespecie: Subgrupo C, cepa: Serotipo 155. Nombre común: ChAd155.

El OMG ChAd155-hli-HBV es una suspensión de un vector viral de adenovirus recombinante serotipo 155 (ChAd155) grupo C del simio (derivado de chimpancé) defectivo en replicación que codifica una fusión de secuencias derivadas de dos antígenos proteicos del virus de hepatitis B (VHB).

Las dos proteínas de VHB son el antígeno proteico truncado de la nucleocápside del núcleo (HBc) y el antígeno de superficie pequeño completo (HBs), separados por la región 2A de autoescisión del virus de la fiebre aftosa que permite el procesamiento de la fusión de HBc-HBs en antígenos proteicos separados. Además, la parte N-terminal del gen que codifica la proteína HBc se ha fusionado con el gen que codifica el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) Clase II humano asociado a la isoforma p35 de cadena invariante (hIi).

El esqueleto del vector viral ChAd155 (organismo receptor) deriva del adenovirus serotipo 155 del simio (organismo parental) que fue aislado de un chimpancé joven sano de las instalaciones en New Iberia Research Center (Universidad de Luisiana en Lafayette, Luisiana USA). El genoma viral del parental aislado fue más tarde clonado en un vector plasmídico y seguidamente modificado para llevar a cabo la delección de las regiones E1 y E4 y la inserción de E4orf6 derivado del adenovirus humano tipo 5 (Ad5).

b) Identidad del OMG (género y especie) **OMG MVA-HBV**

Género: Orthopoxvirus

Especie: Virus vaccinia

El OMG es un vector del virus Ankara vacunal modificado (MVA) codificando las secuencias de fusión derivadas de dos antígenos proteicos del virus de la hepatitis B (VHB). Estas dos proteínas de VHB son el antígeno del núcleo truncado (HBc) y el antígeno completo de superficie (HBs), separados por la región 2A de autoescisión del virus de la fiebre aftosa. La región 2A permite el procesamiento de HBc-2A-HBs en la expresión de dos antígenos proteicos separados.

MVA es una cepa de virus vacunal altamente atenuado que ha sido desarrollado por sucesivos pases (> 570 pases) del virus vaccinie chorioallantois de Ankara (CVA) en un cultivo de células primarias de fibroblastos embrionarios de pollo (Mayr et al., 1978). La cepa resultante de MVA se usó durante la campaña de vacunación para la erradicación de la viruela en más de 120,000 personas consideradas en alto riesgo de efectos adversos para la vacuna vaccinia (Stickl et al., 1974). Mientras que el virus vaccinia muestra un rango amplio de huéspedes, puede replicarse eficientemente en células humanas, y ha causado infección por el virus vaccinia en laboratorios (Isaacs, 2012), MVA presenta un rango estrecho de huéspedes y no es capaz de replicarse en células humanas. Por estas razones, el virus vaccinia se clasifica como agente biológico del grupo 2, mientras que la cepa de MVA es riesgo del grupo 1 (Stellberger 2016).

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: **OMG ChAd155-hli-HBV**

Los virus parentales son estables en la naturaleza. El OMG (ChAd155-hli-HBV) es un adenovirus de simio que hasta la administración en el organismo diana se localiza en el núcleo de la célula huésped; sin embargo, no integra su ADN en el genoma de la célula huésped. La integración del ADN del adenovirus en el genoma de la célula huésped se ha observado como en evento extremadamente raro en algunos cultivos de líneas celulares primarias humanas.

La estructura genética de la vacuna de OMG se verifica en diferentes pasos del proceso de producción para demostrar la integridad del vector y la identidad del inserto, mediante técnicas como el análisis de restricción y la secuenciación del ADN del genoma completo. Todos los análisis de caracterización genéticos en los productos testados mostraron una conformidad con las secuencias esperadas.

Uno de los factores que podría afectar la estabilidad genética es la aparición de adenovirus competentes en replicación (RCA) durante el proceso de fabricación. La formación de RCA puede surgir por una recombinación homóloga entre el vector viral ChAd155 y la región humana huAd5 E1 de la célula productora. Aunque el riesgo de aparición de este evento se considera muy bajo, el material ChAd155-hli-HBV (Semilla de Virus Maestra (MVS) y sustancia activa (DS)) son testeados para la presencia de RCA empleando un ensayo de RCA (especificación: $< 1 \text{ RCA} / 3 \times 10^{10} \text{ pv}$). La confirmación de la ausencia de RCA se ha demostrado en todos los lotes fabricados hasta la fecha.

Otros factores que pudieran afectar la estabilidad genética son la temperatura, luz ultravioleta (UV) y procedimientos de limpieza a los que los adenovirus son comúnmente susceptibles. Los adenovirus pueden sobrevivir durante periodos largos en superficies ambientales. Son resistentes a los desinfectantes lipídicos (debido a que no están cubiertos) pero, se inactivan por calor ($> 56^{\circ}\text{C}$) y otros desinfectantes incluyendo: solución de hipoclorito sódico 1% (como una dilución 1-10% de lejía natural), alcohol etílico, glutaraldehído 2%, dodecilsulfato sódico 0.25%.

La estabilidad a largo plazo del material de partida MVS de ChAd155-hli-HBV y la vacuna OMG cuando se almacenan congelados a temperaturas $\leq -60^{\circ}\text{C}$ se seguirán según los planes de estabilidad predefinidos hasta los 72 meses y 60 meses respectivamente. Los datos de estabilidad están disponibles tras 24 meses de almacenamiento indicando la ausencia de cambios en la estabilidad del material de partida MVS. Los datos de estabilidad a largo plazo de la vacuna OMG se han obtenido hasta los 18 meses cuando se almacenó a $< -60^{\circ}\text{C}$, indicando que el material cumple con las especificaciones de estabilidad de producto a lo largo de este periodo de tiempo.

En resumen, las pruebas realizadas en los diferentes pasos del proceso de producción dan una verificación genotípica y fenotípica de la estabilidad genética del material de OMG al compararse con los estándares de referencia.

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

Un problema de importancia particular es la estabilidad genética de la preparación viral y la potencia para recombinación y reconversión. MVA es una cepa genéticamente estable del virus vaccinia que no integra su ADN viral en el genoma de la célula huésped ya que el virus permanece localizado en el citoplasma celular. Y en términos de estabilidad genética, MVA es un virus de ADN de cadena doble, y como todos los orthopoxvirus, codifica su propia ADN polimerasa que tiene un papel de corrección que resulta en unos bajos niveles de mutación de un pase al siguiente.

La estabilidad genética del OMG MVA-HBV se ha evaluado y demostrado por test analíticos realizados a lo largo del desarrollo desde la semilla primaria del virus (PVS) a la semilla del virus maestra (MVS), y en las distintas fases de la fabricación del material del estudio. Todas las fases de la fabricación de la vacuna recombinante MVA-HBV se desarrollan bajo GMP. Los lotes clínicos de la vacuna MVA-HBV se realizan desde un lote MVS de MVA-HBV bajo GMP.

La estabilidad genética del OMG MVA-HBV se verifica en varias fases a través de pruebas para la evaluación de la identidad, pureza, potencia y seguridad. Las medidas analíticas incluyen la determinación de la titulación infecciosa en un cultivo permisivo primario, secuenciación de ADN del transgén, análisis de restricción, ensayos de identidad y de pureza por PCR por amplificación de secuencias diana específicas, y la expresión del transgén por análisis de Western blot.

La estabilidad a largo plazo del material de partida MVS de MVA-HBV y la vacuna OMG cuando se almacenan congelados a temperaturas $\leq -60^{\circ}\text{C}$ se seguirán según los planes de estabilidad predefinidos hasta los 48 meses y 60 meses respectivamente. Los datos de estabilidad están disponibles tras 24 meses de almacenamiento indicando la ausencia de cambios en la estabilidad del material de partida MVS. Los datos de estabilidad a largo plazo de la vacuna OMG se han obtenido hasta los 18 meses cuando se almacenó a $< -60^{\circ}\text{C}$, indicando que el material cumple con las especificaciones de estabilidad de producto a lo largo de este periodo de tiempo.

En resumen, las pruebas realizadas en los diferentes pasos del proceso de producción dan una verificación genotípica y fenotípica de la estabilidad genética del material del OMG MVA-HBV al compararse con los estándares de referencia.

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)? **OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV**

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: BE, BG, DE, FR IT, PL, RO	

5. ¿Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad? **OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV**

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: BE, DE, FR - Número de la notificación: 	

6. ¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad? [OMG ChAd155-hLi-HBV y MVA-HBV](#)

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: Hong Kong, Taiwán, Tailandia, Reino Unido. - Número de la notificación: No aplica. 	

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG ([OMG ChAd155-hLi-HBV](#))

Mientras que no se dispone de datos sobre el impacto medioambiental de la liberación de ChAd155-hLi-HBV, no se espera que la liberación voluntaria del OMG en este estudio clínico vaya a afectar a otros humanos, flora o fauna, cerca o lejos del área de liberación.

La baja probabilidad de que el vector ChAd155-hLi-HBV se vuelva persistente e invasivo en el medioambiente como resultado de la liberación voluntaria durante este estudio clínico se basa en lo siguiente:

- *Alta estabilidad genética:* la falta de expresión del transgén prolongada ha hecho que los adenovirus incompetentes en replicación sean atractivos como vectores virales para el desarrollo de vacunas. Poseen un virión estable, permitiendo inserciones de genes exógenos que permanezcan intactos y que les permita infectar distintos tipos de células. El vector ChAd155 a usar en el estudio propuesto es defectivo en replicación y sólo capaz de transducir células animales. Además, el genoma del adenovector permanece en forma episomal evitando el riesgo de integración del ADN vírico en el genoma huésped después de la infección de las células huésped (Feuerbach et al. 1996).
- *Ausencia de adenovirus competente en replicación (RCA):* el riesgo de la aparición de la formación de RCA por la recombinación homóloga entre el vector viral ChAd155 y la región humana Ad5 E1 de la célula huésped es muy bajo debido a la falta de homología entre las secuencias de las regiones a ambos lados del E1 del AD5 humano y del adenovirus de chimpancé. Se ha mostrado que la recombinación y producción de RCA no ocurre cuando se propagan en células HEK-293 (Colloca et al. 2013), eliminando el problema de la generación de RCA durante la producción del adenovector. Además, se analiza la presencia de RCA en la vacuna ChAd155-hLi-HBV durante las distintas etapas de proceso de fabricación (ver sección A.3.(c)).
- *Ausencia de replicación:* ChAd155-hLi-HBV es incapaz de sobrevivir fuera

de una célula (animal) huésped debido a que es defectivo en replicación.

- *Proceso de fabricación controlado:* para minimizar la liberación del virus de la vacuna recombinante derivada de adenovector en el medioambiente, cada vacuna es producida bajo condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP) en el manejo de material vivo en instalaciones apropiadas de laboratorio. Esto asegura que cualquier liberación de organismo modificado está contenida, que sea inactivado e incinerado y que se emplee material de un solo uso, para evitar la liberación de material genéticamente modificado al medio ambiente.
- *Biodistribución limitada:* un estudio de biodistribución con cumplimiento de GLP con la vacuna ChAd155-hIi-HBV se evaluó en ratas Sprague-Dawley tras una única administración intramuscular de 10^{10} pv (1/5 de la dosis prevista en humanos en 100 μ L) midiendo la presencia del vector ADN por PCR cuantitativa (qPCR) en varios tejidos a las 24 horas, 7,28 y 48 días después de la administración. Se encontró ChAd155-hIi-HBV en el lugar de inyección (músculo) y en el drenaje del nódulo linfático iliaco 2 días después del tratamiento. La exposición sistémica a ChAd155-hIi-HBV fue demostrada en el nódulo linfático inguinal y en el bazo, a las 24 horas después del tratamiento, y en sangre y nódulo linfático poplíteo después de 14 horas tras el tratamiento. En la necropsia, los efectos eran sugestivos de inmunogenicidad al candidato de vacuna ChAd155-hIi-HBV.
- *Experiencia clínica que indica un bajo riesgo de propagación viral:* los adenovirus recombinantes defectuosos se han utilizado ampliamente en ensayos clínicos, ya sea mediante administración directa o estrategias de terapia celular (contenidos en las células). En la mayoría de los estudios no se ha detectado la liberación de virus en muestras biológicas (esputo, saliva, orinas y heces) y, cuando se detectaron mediante análisis de PCR en orina o saliva, desaparecieron algunos días después de la administración. Tras la administración de un adenovirus de simio similar con eliminación de E1/E4 (ChAd3) pero que expresaba un transgén del virus de la hepatitis C, no se observó eliminación del vector viral (en frotis de orina y de la garganta) después de la inmunización intramuscular con adenovirus humano o de chimpancé (estudio clínico HCV-001, Número de EudraCT: 2007-004259-12).
- *Gestión del estudio clínico:* la liberación del OMG tendrá lugar durante el transcurso del estudio clínico donde la administración de la vacuna ocurrirá en un hospital o clínica. El personal del estudio clínico será entrenado en la preparación, administración y limpieza de residuos del OMG para minimizar la diseminación y transmisión accidental. Los materiales usados durante la administración del OMG serán tratados como desechos biopeligrosos y eliminados según los procedimientos de los centros que participan en el ensayo.
- *Ruta de administración en el estudio clínico:* ya que la liberación está planeada en un ensayo clínico, y será administrado intramuscularmente a los pacientes, es altamente improbable que OMG entre en contacto con el medioambiente.
- *Falta de toxicidad:* Se realizaron 2 estudios de toxicidad en condiciones GLP (Good Laboratory Practices) usando lotes de OMG que son comparables a los materiales del ensayo clínico y empleando la misma ruta de administración (intramuscular). Un estudio evaluó la tolerancia a una dosis

única pivotal se realizó en conejos blancos de Nueva Zelanda. En este estudio se administró de forma concomitante ChAd155-hIi-HBV y HBc-HBs/AS01B-4 a un grupo de animales y MVA-HBV y HBc-HBs/AS01B-4 a otro grupo. En estas condiciones experimentales, los OMG fueron bien tolerados localmente y no hubo signos de toxicidad sistémica en ninguno de los grupos tratados. Los signos observados en el examen microscópico (inflamación y degeneración/necrosis de miofibras) pueden ser atribuidas a MVA-HBV. Se realizó otro estudio de toxicidad con dosis repetida para investigar la tolerancia local y la toxicidad sistémica de varios regímenes de dosis con HBc-HBs/AS01B-4, ChAd155-hIi-HBV, y MVA-HBV, administrados intramuscularmente a conejos de Nueva Zelanda machos y hembras. Los tratamientos se coadministraron o se administraron de forma secuencial en intervalos de 2 semanas. No hubo ningún caso de mortalidad notificado durante el periodo principal y de recuperación del estudio. En este estudio se vio que todas las pautas de vacunación eran clínicamente bien toleradas, y los resultados fueron todos consistentes con la reacción inflamatoria que puede ocurrir tras la administración de vacunas.

En conclusión, el potencial para un impacto perjudicial al medioambiente debido a la liberación del OMG es insignificante.

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG (**OMG MVA-HBV**)

No se espera que la liberación voluntaria de MVA-HBV en este estudio clínico afecte a otros humanos, flora o fauna, cerca o lejos del área de liberación. La probabilidad de que el vector MVA-HBV se vuelva persistente e invasivo en el medio ambiente, como resultado de una liberación voluntaria durante este estudio clínico es nula, por tanto, limitando cualquier impacto medio ambiental potencial. Las razones que apoyan esta hipótesis son las siguientes:

La posibilidad de una transferencia génica del vector MVA-HBV a otras especies es mínima bajo las condiciones de la liberación propuesta. Un peligro potencial para cualquier OMG es el caso de una recombinación entre el OMG y sus homólogos naturales, en este caso el orthopoxvirus (OPV) que puede llevar a cabo una transferencia del transgén (el inserto) a virus competentes en replicación o resultar en una vuelta a ser virulento el vector OMG. Sin embargo, en el caso de MVA, debido a que el virus vaccinia salvaje y el parental MVA no se encuentran naturalmente en el medio ambiente, la probabilidad de co-localización es nula eliminando cualquier posibilidad de casos de recombinación. Incluso si se da una co-localización con otro orthopoxvirus, el vector MVA ha perdido un 15% de su genoma parental como resultado de un proceso de atenuación realizado en > 500 pases en cultivo celular. No se conoce a ningún poxvirus capaz de complementar a MVA para generar un virus competente en replicación, y finalmente, no se ha documentado una reversión de MVA a un virus vaccinia competente en replicación. MVA es un virus no integrativo y se encuentra exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas por tanto eliminando cualquier riesgo de integración del ADN en el genoma del huésped. MVA es incapaz de producir partículas virales en células humanas y no puede establecer una infección propagativa. Además, estudios de distribución con vectores similares de MVA conteniendo distintos transgenes muestran que es raro encontrarlos fuera del sitio de inyección, lo cual demuestra que

el vector MVA no se disemina (Verheust 2012). El proceso extenso de atenuación ha resultado también en un rango de huéspedes muy restrictivo de MVA, su falta de virulencia en animales, y su replicación muy atenuada. Además, el potencial para diseminación de las partículas infecciosas de MVA-HBV en el medio ambiente está limitada debido a la falta de diseminación viral observada desde sujetos vacunados con vectores MVA (Verheust 2012).

Las medidas preventivas implementadas durante el desarrollo del ensayo clínico minimizarán la diseminación inadvertida en derrames o accidentes. Los Poxvirus son rápidamente inactivados por un alto número de detergentes. Existe también un riesgo mínimo de persistencia del vector MVA en el medio ambiente debido a la falta de viabilidad y deterioro a temperatura ambiente.

Un estudio de toxicidad de tolerancia local de dosis única fue realizado en conejos blancos de Nueva Zelanda con MVA-HBV, coadministrado con HBc-HBs/AS01B-4 o con ChAd155-hIi-HBV coadministrado con HBc-HBs/AS01B-4, mediante inyección intramuscular. Fueron bien tolerados localmente sin signos de toxicidad sistémica. Los signos observados mediante el examen microscópico (inflamación y degeneración/necrosis de miofibras) pueden ser mayormente atribuidas a MVA-HBV. Un estudio de toxicidad con dosis repetidas se realizó para investigar la tolerancia local y la toxicidad sistémica de varios regímenes de estímulo primario con HBc-HBs/AS01B-4, ChAd155-hIi-HBV, y MVA-HBV administrados por vía intramuscular en ratones blancos de Nueva Zelanda machos y hembras. Los tratamientos se coadministraron o se administraron secuencialmente en intervalos de 2 semanas. No hubo ningún caso de mortalidad notificado durante el periodo principal ni de recuperación durante el estudio. En este estudio se vió que todas las pautas de vacunación eran clínicamente bien toleradas, y los resultados fueron todos consistentes con la reacción inflamatoria que puede ocurrir tras la administración de vacunas.

Los vectores virales MVA se han usado extensamente en ensayos clínicos tanto por administración directa como estrategias de terapia celular. Debido a que no existen datos sobre el impacto medioambiental del vector MVA-HBV, no hay base científica para sospechar que la presencia del transgén de VHB en el vector viral MVA cambie sus características de biodistribución, diseminación o capacidad replicativa comparado con otros insertos usados en el mismo esqueleto del vector MVA.

En resumen, bajo las condiciones de esta liberación, no se espera que el vector MVA se disemine, sobreviva o tenga algún impacto en detrimento en el medio ambiente.

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

OMG ChAd155-hli-HBV: Por favor, tenga en cuenta en la siguiente sección que, en relación con este OMG, la información relativa al organismo receptor (el vector diseñado como “vacío” (por ejemplo: sin el transgén)) y el organismo parental (el organismo del cual deriva el vector) se proporcionan según corresponde.

OMG MVA-HBV: El organismo parental es el Virus de Ankara Vaccinia modificado (MVA)

1. Identificación del organismo receptor o parental

OMG ChAd155-hli-HBV, y MVA-HBV (ambos)

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 **OMG ChAd155-hli-HBV**

i) Orden y taxón superior (animales): Adenoviridae
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: adenovirus de simio
iv) Subespecie: subgrupo C
v) Cepa: serotipo 155

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: ChAd155

El organismo parental es un adenovirus de chimpancé. El organismo receptor contiene deleciones en las regiones E1 y E4 y sustitución del E4 natural por E4ORF6 del adenovirus humano 5 (Ad5).

2. Nombre **OMG MVA-HBV**

i) Orden y taxón superior (animales): Poxviridae / Chordopoxviridae
ii) Género: Orthopoxvirus
iii) Especie: Virus vaccinia
iv) Subespecie:
v) Cepa: Virus de Ankara Vaccinia modificado
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: MVA

3. Distribución geográfica del organismo **OMG ChAd155-hli-HBV**

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"/>

iii) No se sabe <input type="checkbox"/> <p style="text-align: center; color: blue;">El organismo receptor es construido por ingeniería genética en el laboratorio y no se encuentra en la naturaleza.</p>
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"/>

3. Distribución geográfica del organismo OMG MVA-HBV

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"/> <p style="text-align: center;">En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;">Atlántico</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Mediterráneo</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Boreal</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Alpino</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Continental</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Macaronésico</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> ii) No <input checked="" type="checkbox"/> iii) No se sabe <input type="checkbox"/> <p style="text-align: center; color: blue;">El organismo parental (MVA) no se encuentra de forma natural en el medio ambiente.</p>	Atlántico	<input type="checkbox"/>	Mediterráneo	<input type="checkbox"/>	Boreal	<input type="checkbox"/>	Alpino	<input type="checkbox"/>	Continental	<input type="checkbox"/>	Macaronésico	<input type="checkbox"/>
Atlántico	<input type="checkbox"/>											
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>											
Boreal	<input type="checkbox"/>											
Alpino	<input type="checkbox"/>											
Continental	<input type="checkbox"/>											
Macaronésico	<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 **OMG ChAd155-hli-HBV**

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros, (especifíquense): el huésped natural del adenovirus ChAd155 es el chimpancé. El adenovirus parental ChAd155 no se encuentra en el ecosistema natural fuera de su huésped natural.

El receptor es un adenovirus de chimpancé defectivo en replicación modificado en el laboratorio. No se encuentra en los ecosistemas naturales. Ha crecido en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK-293) dedicadas a la propagación de virus con delección en los genes clave de replicación, como son E1 y E4.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: **no aplicable**

4. Hábitat natural del organismo **OMG MVA-HBV**

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros, (especifíquense): el organismo parental MVA es un virus vaccinia recombinante deficiente en replicación altamente atenuado. MVA se replica bien en fibroblastos embrionarios de pollo y células de bebe de hámster, pero pobremente en la mayoría de las células mamíferas y es incapaz de diseminarse en células humanas normales. El MVA parental se encuentra en instalaciones de laboratorio y no en ecosistemas naturales.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: **no aplicable**

5. a) Técnicas de detección **OMG ChAd155-hli-HBV**

La detección del OMG se realiza usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desarrollada usando pares de cebadores específicos.

5. a) Técnicas de detección **OMG MVA-HBV**

Los ensayos basados en PCR se han desarrollado siguiendo la diferenciación entre virus vaccinia patógenos para humanos y las cepas atenuadas de MVA. Para diferenciar entre cepas de MVA y otras cepas vaccinia, estos ensayos tienen la ventaja de que MVA ha perdido el 15% de su genoma cuando se compara con otros virus vaccinia con seis regiones mayores de delección descritas (Del-I, -II, -III, -IV, -V, y -VI).

5. b) Técnicas de identificación **OMG ChAd155-hli-HBV**

La PCR mencionada en el punto B.5.(a) también permite la identificación del OMG. Otras pruebas adicionales de identificación incluyen:

- secuenciación de ADN de genoma completo
- análisis de fragmentos de restricción
- expresión del transgén por Western blot (empleando anticuerpos anti-HBc y anti-HBs) para identificar el OMG en los últimos pasos de fabricación.

5. b) Técnicas de identificación **OMG MVA-HBV**

Como se describe en B.5.a

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? **OMG ChAd155-hli-HBV**

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: En base a la clasificación de peligrosidad, el adenovirus humano es considerado como agente biológico de grupo 2 por la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de trabajadores con agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC). La designación del grupo 2 aplica a agentes que puedan causar enfermedades humanas y puedan ser peligrosos para los trabajadores, que es improbable que se propaguen a la comunidad y para los cuales la profilaxis y los tratamientos disponibles son normalmente efectivos. Sin embargo, ni el organismo parental ni el receptor (adenovirus de simio sin el gen E1 provocando que sean defectivos en replicación) son específicamente clasificados por la directiva de la Comunidad Económica Europea. En base a la imposibilidad del adenovirus de simio de causar una enfermedad humana y el resultado de los estudios toxicológicos que demostraron la tolerabilidad y seguridad, el OMG no se considera como un riesgo para la salud humana. Vectores de adenovirus de simio recombinante similares, con diferentes transgenes, han sido usado previamente en estudios clínicos en humanos donde las autoridades reguladoras competentes los han evaluado como agentes BSL1 para el desarrollo de estudio clínicos.	

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?
OMG MVAHBV

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El virus vaccinia humano (VV) está clasificado como agente biológico grupo 2 (BSL2) según la clasificación de la CEE para la protección de trabajadores con agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC). La designación de BSL2 aplica a agentes que pueden causar enfermedades en humanos y puede ser peligroso para los trabajadores, es improbable que se diseminen a la comunidad y para los cuales hay normalmente una profilaxis efectiva o tratamiento disponible.</p> <p>La cepa de MVA recombinante no está clasificada por la directiva CEE: sin embargo, la mayoría de las autoridades competentes consideran que MVA pertenece al grupo BSL1, debido a que es una cepa altamente atenuada de VV que es defectivo en replicación en células humanas, muestra un rango limitado de huéspedes para infectar, es un virus no virulento en animales, y no puede causar enfermedades en humanos (Goosens et al. 2013).</p> <p>No se han publicado informes de transmisión de MVA al personal sanitario desde los portadores de la vacuna. Además, no se requiera a los trabajadores de laboratorio o sanitarios que trabajan con las cepas altamente atenuadas de VV que tengan una vacunación rutinaria.</p>	

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?
OMG ChAd155-hli-HBV

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

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

Los adenovirus están clasificados como Clase 2 bajo la Directiva 2000/54/EC debido a su limitada patogenicidad. Los adenovirus humanos causan comúnmente infecciones asintomáticas, aunque también pueden causar infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal e infección de ojos con severidad variable. Son más comunes en niños e inmunocomprometidos. Los rangos de periodo de incubación son desde 1 a 10 días. La mayoría de la población es seropositiva a más de una subespecie de adenovirus y pueden rápidamente producir anticuerpos neutralizantes. El huésped principal es el humano, y la dosis infecciosa mínima es > 150 unidades formadoras de placa por vía intranasal. Normalmente, el virus entra por el tracto respiratorio o los ojos a través de aerosoles provocados por individuos infectados. La mayoría de las infecciones son menores en la naturaleza y autolimitadas. Los adenovirus no se integran normalmente en el genoma de las células huésped y no persisten en los tejidos linfoides. Los adenovirus pueden ser transmitidos entre individuos por vía fecal-oral, gotas respiratorias, mano a ojo o transferencia venérea.

Las infecciones de adenovirus en primates no humanos (NHP) son predominantemente subclínicas excepto por algunos casos de neumonía en animales infectados con virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV). Los adenovirus recombinantes defectivos han sido ampliamente usados en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de células). Los adenovirus no replicativos faltos de E1 fueron clasificados como nivel de bioseguridad clase 1 con objetivo de I&D.

El organismo receptor, el esqueleto ChAd155, es defectivo en replicación y una especie derivadas de chimpancé por lo tanto no es considerado como patógeno para los humanos u otros organismos no diana. Además, los adenovirus no se integran en el genoma huésped ni presenta un riesgo para la activación de provirus latentes.

Finalmente, los estudios toxicológicos (dosis única y dosis repetidas) realizados en un entorno de buenas prácticas de laboratorio (*Good Laboratory Practices* en inglés, GLP) mostraron que las pautas de vacunación empleando ChAd155-hli-HBV fueron clínicamente bien toleradas y fracasaron en demostrar cualquier efecto tóxico sistémico.

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

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

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.

MVA se caracteriza por una restricción severa de células huésped con replicación viral eficiente sólo observada en fibroblastos embrionarios de pollo y células de hámster bebe, con una replicación incompleta en células humanas y en la mayoría de las células de mamíferos. En células no permisivas, no hay producción de viriones que pudieran propagar e infectar a otras células. MVA no presenta un riesgo de integración en el genoma del huésped o activación de provirus latentes debido a que el vector tiene un ciclo de propagación completamente citoplasmático. Estudios de biodistribución empleando MVA recombinante han mostrado una propagación limitada de las partículas infecciosas fuera de la zona de inyección, incluso en modelos animales inmunocomprometidos (Hanke et al. 2005). MVA no es un patógeno animal ya que se ha administrado en varias especies animales y se ha visto que no es virulento.

La respuesta inmune generada después de la infección de especies nativas de virus Vaccinia protege a los individuos frente a la viruela (es decir, es vacuna de la viruela). La infección inducida por la vacuna del virus Vaccinia es leve y normalmente asintomática en personas sanas. Sin embargo, durante la vacunación histórica frente a la viruela usando el virus Vaccinia, ocurrieron complicaciones y efectos adversos, con una mayor probabilidad en aquellas personas inmunocomprometidas. Por tanto, para reducir la probabilidad de efectos adversos durante la vacunación, se desarrolló una cepa atenuada de MVA. La cepa resultante de MVA se usó en los 70 durante la campaña de vacunación para la erradicación de la viruela en más de 120,000 personas en Alemania, consideradas en alto riesgo para padecer efectos adversos frente a la vacuna vaccinia. Sin embargo, se observó que MVA era segura y bien tolerada. La mayoría de las más frecuentes reacciones adversas fueron reacciones locales, tales como fiebre y síntomas de tipo gripe (Verheust et al. 2012, Goossens et al. 2013).

8. Información sobre reproducción **OMG ChAd155-hli-HBV**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No aplicable. El organismo receptor defectivo en replicación no se genera en ecosistemas naturales.

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

No aplicable. El organismo receptor defectivo en replicación no se genera en el ecosistema donde la liberación se realiza.

c) Modo de reproducción:

No aplicable

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: no aplicable.

8. Información sobre reproducción **OMG MVA-HBV**

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
 No aplicable. No se ha encontrado MVA en el medio ambiente o en ecosistemas naturales y no se conocen reservorios animales. MVA presenta una restricción severa de las células huéspedes y solo se replica en fibroblastos embrionarios de pollo y células de hámster bebe. Por tanto, MVA sólo existe en instalaciones de laboratorio.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:
 No aplicable.

c) Modo de reproducción
 No aplicable Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: no aplicable.

9. Capacidad de supervivencia **OMG ChAd155-hli-HBV**

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

i) endosporas

ii) quistes

iii) esclerocios

iv) esporas asexuales(hongos)

v) esporas sexuales (hongos)

vi) huevos

vii) pupas

viii) larvas

ix) otras (especificuense)

El OMG es defectivo en replicación. Se realizan pruebas para confirmar que el producto no contiene adenovirus competentes en replicación (RCA).

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Mientras los adenovirus pueden sobrevivir hasta 8 semanas en superficies ambientales a temperatura ambiente, el OMG es defectivo en replicación y no se espera su supervivencia, multiplicación o dispersión tras su liberación durante el estudio clínico propuesto. Además, la presencia de adenovirus competentes en replicación (RCA) es evaluada en la sustancia activa como control de calidad de la liberación. El OMG será administrado por inyección intramuscular (IM). Con esta ruta de administración, los estudios muestran que hay diseminación limitada de virus y propagación delimitada a otros tejidos, ya que el virus permanece principalmente localizado en el lugar de la inyección (Sheets et al. 2008). En el evento improbable de diseminación o derrame accidental, aunque los adenovirus son resistentes a los desinfectantes lipídicos al ser no-envueltos, los adenovirus se inactivan mediante agentes químicos comunes (p.e. hipoclorito sódico como lejía diluida al 1-10%). Estos virus son también susceptibles a inactivación por calor o autoclave a 121°C durante 15 minutos. Estos factores aplicarán por tanto al OMG.

9. Capacidad de supervivencia **OMG MVA-HBV**

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense) **No aplicable**

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El OMG MVA-HBV se administrará por inyección intramuscular. Usando esta ruta de administración, los estudios han demostrado una diseminación del virus limitada y una propagación del virus a otros tejidos, ya que el virus permanece localizado en la zona de inyección (Hanke et al. 2005, Goosens 2013, Schenk et al. 2007).

En el improbable acontecimiento de una diseminación o derrame accidental, la bioactividad de MVA decae logarítmicamente. Además, es susceptible a varios agentes químicos (por ejemplo, 1% hipoclorito sódico, alcohol etílico, 2% glutaraldehído) comúnmente empleados como desinfectantes. El virus también muestra sensibilidad a inactivación por calor con una inactivación completa alcanzada por autoclave a los 121°C durante 15 minutos.

En base a estas condiciones aplicadas a la liberación del OMG durante el estudio clínico, no se espera ninguna supervivencia del MVA en el medio ambiente.

10. a) Vías de diseminación **OMG ChAd155-hLi-HBV**

Los adenovirus son transmitidos efectivamente por contacto directo por aerosoles contaminados y gotas de agua, y de manera indirecta por contacto con objetos contaminados con secreciones respiratorias de una persona infectada. La dosis mínima efectiva de adenovirus es 150 unidades formadoras de placa cuando se administra por vía intranasal. Los adenovirus son también propagados por ruta fecal-oral.

Debido a que la liberación se producirá durante el desarrollo de un estudio clínico bajo condiciones de Buenas Prácticas Clínicas (GCP en sus siglas en inglés), se tomarán precauciones para minimizar la producción de aerosoles durante el manejo, preparación y administración del OMG. Además, cualquier superficie contaminada u objetos serán desinfectados inmediatamente con desinfectantes adecuados frente a adenovirus activos y se aplicarán procedimientos institucionales estandarizados para la descontaminación de desechos biopeligrosos.

Un estudio de biodistribución demostró que, tras la inyección intramuscular, el OMG es detectable en el sitio de inyección (músculo) y en el drenaje del nódulo linfático iliaco hasta 48 días después del tratamiento. La exposición sistémica a ChAd155-hLi-HBV se demostró en el nódulo linfático inguinal y en el bazo hasta 48 días después del tratamiento, y en la sangre y en el ganglio linfático poplíteo hasta 24 horas tras el tratamiento. En la necropsia, los efectos sugieren inmunogenicidad por ChAd155-hLi-HBV.

No se ha observado diseminación usando los OMG derivados de otras cepas de adenovirus de simio durante estudios clínicos (Wold et al. 2013).

10. a) Vías de diseminación **OMG MVA-HBV**

Los OMG vectorados de MVA permanecen localizados en el citoplasma celular hasta la destrucción de la célula. En el estudio clínico propuesto, el OMG será administrado por vía intramuscular, reduciendo la probabilidad de la presencia de partículas virales en la piel cerca del sitio de inyección y una diseminación potencial.

Estudios clínicos en humanos realizados con construcciones similares de MVA, administrados por la vía intramuscular, han sido incapaces de detectar diseminación de vectores virales en las muestras biológicas de los sujetos del estudio (esputo, saliva, orina, heces) (Goossens et al. 2013). No hay indicación de que el transgén VHB pueda alterar o influenciar el comportamiento de diseminación de los vectores recombinantes de MVA.

10. b) Factores que afectan a la diseminación **OMG ChAd155-hLi-HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Los factores que afectan la diseminación de los adenovirus incluyen la dosis administrada, formación de aerosoles, y proximidad de los sujetos inmunizados con el OMG a los huéspedes no infectados.

La liberación tendrá lugar durante un estudio clínico desarrollado bajo Buenas Prácticas Clínicas. Por lo tanto, habrá una adherencia estricta a las medidas de seguridad durante el manejo, preparación y administración del OMG durante el ensayo clínico tal y como se especifica en el protocolo que controlará adecuadamente cualquier diseminación potencial del OMG.

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) **OMG ChAd155-hLi-HBV**

La eficacia, reactogenicidad e inmunogenicidad del OMG (ChAd155-hLi-HBV) están siendo evaluada en un ensayo clínico (número EudraCT: 2017-001452-55) llevado a cabo en adultos sanos de 18 a 65 años llamado: “*Estudio fase I (primera vez en humanos), multicéntrico, aleatorizado, simple ciego y de escalado controlado de dosis para evaluar la reactogenicidad, la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas frente al VHB basadas en vectores virales de GSK Biologicals administradas en una pauta de primovacuna - refuerzo, con administración secuencial o conjunta de una vacuna terapéutica de proteínas adyuvadas (GSK3528869A) en pacientes con hepatitis B crónica (18 65 años), en tratamiento con análogos de nucleótidos (AN)*”. GSK3528869A está formado por las siguientes vacunas: ChAd155-hLi-HBV, MVA-HBV y HBc-HBs/AS01B-4. Este estudio está en curso y se está realizando en los siguientes países de la Unión Europea: Bélgica, Alemania, España, Francia; y en países no pertenecientes a la Unión Europea: Hong Kong, Taiwán, Tailandia y Reino Unido.

Otra vacuna con el mismo ChAd155 pero codificante de un antígeno de RSV (ChAd155-RSV) está siendo evaluada en su seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad en un estudio clínico de fase I en adultos sanos entre 18-45 años (número EudraCT: 2014-005333-31) en Reino Unido bajo el protocolo llamado: “*Estudio fase I, aleatorizado, observador ciego, controlado, para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna experimental frente al virus respiratorio sincitial (RSV) de GlaxoSmithKline Biologicals basada en las proteínas virales F, N y M2-1 codificadas por un adenovector derivado de chimpancé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), administrada por vía intramuscular según pauta 0, 1 meses a adultos sanos entre 18 y 45 años de edad*”.

ChAd155-RSV también fue evaluado en un ensayo clínico de fase I/II en población pediátrica (número EudraCT: 2016-0001117-76) en España, Italia y Polonia, según

el protocolo llamado: “*Estudio Fase I/II aleatorizado, observador ciego, controlado, multicéntrico, con escalado de dosis 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 por vía intramuscular según pauta 0, 1 meses a niños seropositivos frente al VRS de 12 a 17 meses de edad*”.

Además, el mismo OMG está siendo evaluado en un estudio de fase I/II en curso (número EudraCT: 2018-000431-27) llevado a cabo en Bélgica, España, Finlandia, Italia, Polonia y Reino Unido, según el protocolo llamado: “*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), administradas por vía intramuscular en una única dosis o en dos dosis según pauta 0, 1 meses a niños de 6 a 7 meses de edad*”. No ha habido problemas de seguridad notificados por el uso de este OMG.

Otros vectores de adenovirus derivados de adenovirus subgrupo C se han generado empleando un proceso de fabricación similar para evaluar la seguridad y eficacia en ensayos clínicos. Tres adenovirus recombinantes distintos derivados de simio se han evaluado en ensayos clínicos: adenovirus ChAd63 (Biswas et al. 2011) perteneciente a serotipo E (Colloca et al. 2012), usado principalmente en ensayos de malaria (Sheehy et al. 2011, O'Hara et al. 2012, de Barra et al. 2014, Hodgson et al. 2015) donde más de 1,000 voluntarios sanos fueron vacunados, incluyendo niños de dos meses de edad. El ChAd3 (Peruzzi et al. 2009) y PanAd3 (Vitelli et al. 2013), adenovirus recombinantes pertenecientes al grupo de serotipo C (Colloca et al. 2012) han sido evaluados en ensayos de virus de hepatitis C (VHC) y virus Ébola con más de 1,500 vacunas administradas.

Todos los adenovectores de simio evaluados hasta la fecha en la clínica mostraron un perfil de seguridad aceptable en la población de estudio sin notificación de eventos adversos relacionados con la vacuna (Sheehy et al. 2011, Barnes et al. 2012, O'Hara et al. 2012, Capone et al. 2013, de Barra et al. 2014, Hodgson et al. 2015, Ledgerwood et al. 2015).

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) **OMG MVA-HBV**

MVA-HBV está siendo evaluado en su seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad en un estudio realizado en adultos sanos de 18 a 65 años (EudraCT: 2017-001452-55) llamado: “*Estudio fase I (primera vez en humanos), multicéntrico, aleatorizado, simple ciego y de escalado controlado de dosis para evaluar la reactogenicidad, la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas frente al VHB basadas en vectores virales de GSK Biologicals administradas en una pauta de primovacuna - refuerzo, con administración secuencial o conjunta de una vacuna terapéutica de proteínas adyuvada (GSK3528869A) en pacientes con hepatitis B crónica (18 65 años), en tratamiento con análogos de nucleótidos (AN)*”. GSK3528869A está formado por las siguientes vacunas: ChAd155-hLi-HBV, MVA-HBV y HBc-HBs/AS01B-4. Este estudio está

en curso y se está realizando en los siguientes países de la Unión Europea: Bélgica, Alemania, España, Francia; y en los siguientes países no pertenecientes a la Unión Europea: Hong Kong, Taiwán, Tailandia y Reino Unido.

El vector recombinante MVA (con una variedad de transgenes distintos) ha sido extensamente usado en estudios clínicos de vacunación y de terapia génica. No se ha reportado ningún efecto adverso significativo de dichos estudios, y los OMG empleados han sido seguros y bien tolerados, siendo los efectos adversos más frecuentes reacciones menores en el lugar de la inyección (Verheust et al., 2012; Goossens et al., 2013).

La cepa atenuada de MVA fue usada durante el final de la campaña de erradicación de la viruela en Alemania, para vacunar cerca de 120.000 personas consideradas de alto riesgo por complicaciones con la vacuna del virus vaccinia. En esta población de alto riesgo, la vacuna no produjo efectos adversos graves, aunque si fue asociada con reacciones locales menores, fiebre y síntomas gripales. Hoy en día, MVA es un producto con licencia de vacuna usada para proteger contra la viruela en adultos.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética: **OMG ChAd155-hli-HBV**

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)	

1. Tipo de modificación genética: **OMG MVA-HBV**

vi) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
vii) Eliminación de material genético	<input type="checkbox"/>
viii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
ix) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
x) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética **OMG ChAd155-hli-HBV**

El resultado esperado de las modificaciones genéticas descritas más abajo es desarrollar vectores adenovirales de simio recombinantes defectivos en replicación capaces de expresar dos antígenos proteicos de VHB en células infectadas y de activar una respuesta inmune específica a antígenos de VHB en el huésped. Las dos proteínas VHB son el antígeno proteico de la nucleocápside del núcleo truncado (HBc), y el antígeno completo de superficie pequeña (HBs), ambos separados por la

región 2A de autoescisión del virus de la fiebre aftosa cuya función será permitir el procesamiento de la fusión de HBc-HBs como dos antígenos proteicos separados. Además, la parte N-terminal del gen que codifica la proteína HBc se ha fusionado con el gen que codifica el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) humano clase II asociado a la isoforma de la cadena invariante p35 (hIi). hIi actúa como adyuvante genético al antígeno asociado para ayudar a inducir una respuesta inmune específica robusta frente a antígeno HB en el huésped.

El sistema vector ChAd155 se obtuvo por introducción de deleciones en las regiones E1 y E4 del genoma viral y sustitución de la región E4 nativa con región E4 de adenovirus tipo 5 humano de lectura abierta (ORF) 6, modificaciones que generan un esqueleto ChAd155 defectivo en replicación.

El ADN del transgén hIi-HBV fue clonado en un vector lanzadera bajo el control del promotor de citomegalovirus humano (CMVh) y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento humana (BGHpA); su expresión se controla a través del represor bacteriano sensible a tetraciclinas (Stanton et al. 2008). El casete de expresión del transgén fue insertado en el esqueleto ChAd155 por recombinación homóloga en *E. coli* SW102. El virus resultante ChAd155-hIi-HBV fue rescatado en una línea celular derivativa HEK-293 por transfección y luego fue amplificado por pasajes seriados.

El resultado esperado del uso del vector OMG es actuar como aproximación terapéutica en pacientes crónicos de VHB induciendo una respuesta inmune robusta en base a anticuerpos, células T CD4+ and CD8+ como respuesta a los antígenos HBc y HBs contenidos en la vacuna.

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética **OMG MVA-HBV**

El objetivo de la modificación genética descrita debajo es desarrollar un vector recombinante de MVA deficiente en replicación capaz de expresar dos antígenos proteicos de VHB en pacientes crónicos infectados por VHB para activar una respuesta inmune antígeno-específica. Estas dos proteínas son: el antígeno del núcleo truncado (HBc) y el antígeno completo de superficie (HBs), separados por la región 2A de autoescisión del virus de la fiebre aftosa. La región 2A permite el procesamiento de la fusión de HBc-HBs en la expresión de dos antígenos proteicos separados.

El resultado que se espera del uso del OMG es actuar como aproximación terapéutica en pacientes crónicos de VHB para inducir una respuesta inmune robusta en cuanto a anticuerpos, células T CD4+ y CD8+ frente a los antígenos HBc y HBs.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación? **OMG ChAd155-hIi-HBV y MVA-HBV (ambos)**

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? **OMG ChAd155-hIi-HBV y MVA-HBV (ambos)**

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 **OMG ChAd155-hIi-HBV**: se consideran dos vectores aquí:

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/> (plásmido llevando el transgén hIi-HBV)
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense): vector de Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) (organismo receptor).	
b) Identidad del vector:	
<p>El ADN del transgén hIi-HBV fue sintetizado y clonado en un vector lanzadera (plásmido) bajo el control del promotor CMVh con TetO insertado al final de la caja TATA del promotor CMVh y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento humana (BGHpA).</p> <p>Las técnicas de manipulación estándares de ADN en <i>E. coli</i> (clonación directa y recombinación homóloga) se usaron para clonar el genoma viral ChAd155 en el vector de Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) y modificar el vector plásmídico con el fin de introducir la delección de las regiones nativas E1 y E4 así como la introducción de la región Ad5E4orf6. El transgén hIi-HBV fue luego insertado en el plásmido BAC/ChAd155 ($\Delta E1$, $\Delta E4$_Ad5E4orf6) siguiendo distintos pasos de recombinación en <i>E. coli</i>.</p>	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
<p>Los vectores se replicarán en una cepa de laboratorio de <i>E. coli</i>. el vector final de adenovirus puede sólo replicarse en células que expresen E1 (como son las células HEK-293 complementadas con E1).</p>	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/> gen de resistencia a Kanamicina en el plásmido que contiene el cassette del transgén y gen de resistencia a ampicilina

en el vector BAC.

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

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: un gen de resistencia a kanamicina se inserta en el plásmido que expresa el cassette transgén. Sin embargo, después de una recombinación homóloga con el vector que contiene el genoma viral modificado ChAd155, el gen de resistencia a kanamicina no se presenta en el vector final de adenovirus recombinado.

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

e) Fragmentos constituyentes del vector

El fragmento de ADN insertado como transgén en el vector de adenovirus del chimpancé (ChAd155) codifica secuencias derivadas del antígeno proteico truncado de la nucleocápside del núcleo (HBc) y el antígeno de superficie pequeño completo (HBs), separados por la región 2A de autoescisión del virus de la fiebre aftosa, que permite el procesamiento de la fusión HBc-HBs como antígenos proteicos separados. Además, la parte N-terminal del gen que codifica para la proteína HBc ha sido fusionada con el gen del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) humano Clase II asociado a la isoforma p35 de cadena invariante (hIi). El plásmido que expresa el transgén hIi-HBV también contiene el promotor CMVh con TetO insertado al final de la caja TATA, y proporciona control transcripcional del transgén mientras se encuentre en la línea celular de empaquetamiento, y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (BGHpA).

El genoma viral ChAd155 fue clonado en el vector lanzadera BAC por recombinación homóloga en *E. coli*. Se realizaron posteriormente modificaciones genéticas para afectar a la delección de los genes E1 y E4 y reemplazar E4 nativo por E4ORF6 del adenovirus humano 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, (especifíquense) recombinación homóloga en *E. coli*

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente **OMG MVA-HBV**

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: el plásmido de transferencia codificado el transgén VHB.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: <i>Escherichia coli</i> .	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: el vector plasmídico de transferencia contiene un gen de resistencia a ampicilina. Sin embargo, la secuencia de resistencia no está presente en el OMG.	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
El vector plasmídico contiene secuencias de ADN codificando los antígenos del transgén VHB (proteínas HBc y HBs separadas por la región 2A).	
El casete transgén está limitado por dos regiones genómicas de MVA que permiten la inserción del transgén en el receptor MVA por recombinación homóloga.	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>

ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	

Recombinación homóloga entre el vector plasmídico de transferencia y el vector MVA conseguida en un cultivo primario de fibroblastos embrionarios de pollo.

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación? **OMG ChAd155-hIi-HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

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

6. Información sobre el fragmento de inserción: **OMG ChAd155-hIi-HBV**

a) Composición del fragmento de inserción:

El fragmento de ADN insertado como transgén hIi-HBV en el vector de adenovirus del chimpancé (ChAd155) codifica secuencias derivadas del antígeno proteico truncado de la nucleocápside del núcleo (HBc) y el antígeno de superficie pequeño completo (HBs), separados por la región 2A de autoescisión del virus de la fiebre aftosa, que permite el procesamiento de la fusión HBc-HBs como antígenos proteicos separados. Además, la parte N-terminal del gen que codifica la proteína HBc ha sido fusionada al gen del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) humano Clase II asociado a la isoforma p35 de cadena invariante (hIi).

La escisión de la región 2A mediada por proteasa ocurre en C-terminal de 2A justo antes de la última prolina en la secuencia de aminoácidos. La prolina permanece en N-terminal de la proteína HBs, mientras que los 23 aminoácidos precediendo la prolina en el sitio de escisión permanecen con el polipéptido hIi-HBc-2A. La región 2A (18 aminoácidos) ha sido suplementada con un espaciador de 6 aminoácidos en su N-terminal; se ha descrito que espaciadores de esta naturaleza incrementan la eficacia de la escisión mediada por 2A.

La expresión del transgén, tras el procesamiento de la proteasa, resulta en la producción de dos polipéptidos separados: hIi-HBc-espaciador-2A y HBs. Por brevedad, se referirá al polipéptido hIi-HBc-espaciador-2A como proteína hIi-HBc a lo largo del documento.

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

Los antígenos HBc y HBs son derivados del virus de la hepatitis B. Se han identificado al menos nueve genotipos (desde A hasta I) de VHB, difiriendo en su genoma en más de un 8%. Dentro de un genotipo de VHB se han identificado múltiples geno-subtipos, difiriendo éstos en un rango del 4-8%. Las secuencias que codifican los antígenos HBc y HBs son derivadas del genotipo/subtipo A2. La región 2A es derivada del virus de la fiebre aftosa. La secuencia hIi es derivada del gen que codifica para CD74, también llamado cadena invariante humana (hIi), que actúa como adyuvante genético para optimizar la respuesta inmune de células T CD8+ al antígeno HBc.

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

La función prevista del gen insertado que expresa los antígenos hIi-HBc y HBs es provocar una respuesta inmune específica antigénica (en particular de células T CD8+ y en menor medida de células T CD4+) con el objetivo de reducir el AgHBs hasta niveles que permitan la reconstitución de la inmunidad funcional frente al VHB en los hepatocitos infectados, y por ello un control virológico sostenido fuera del tratamiento.

Justificación de los antígenos seleccionados para la vacuna:

El control eficiente de la infección de VHB observado después de la infección aguda de VHB se asocia con la inducción y persistencia de células T colaboradoras y citotóxicas, centradas en distintas proteínas VHB, para la producción de anticuerpos de envoltura anti-VHB (Bertoletti et al. 2013).

ChAd155-hIi-HBV incluye un transgén que codifica para ambas proteínas, HBc y HBs. Se han identificado al menos nueve genotipos (desde A hasta I) de VHB, que difieren en su genoma en más de un 8%. Dentro de un genotipo de VHB se han identificado múltiples geno-subtipos, que difieren en un 4-8%. En la vacuna ChAd155-hIi-HBV, las secuencias de HBc y HBs son aquellas del genotipo/subtipo A2.

Proteína core de la hepatitis B (HBc): la HBc tiene una función principal al formar nucleocápsides que empaquetan el genoma del VHB en el citoplasma de las células infectadas durante la replicación viral. La secuencia de HBc está altamente conservada en los genotipos y subtipos de VHB. La respuesta celular del sistema inmune específica al antígeno core del VHB (HBcAg) y, en menor medida, a otros antígenos del VHB tiene una función muy importante en el control y la resolución del VHB. La inducción de células T CD8 + dirigidas al antígeno HBc (HBcAg) y, en menor medida, a los antígenos de la superficie de la hepatitis B (AgHBs) y la polimerasa de la hepatitis B (HBpol), se ha demostrado que se correlaciona con la eliminación de infecciones agudas y crónicas de VHB (Li et al. 2011; Liang et al, 2011, Boni et al. 2012, Block et al. 2017).

Proteína de superficie de hepatitis B (HBs): HBs es el antígeno de superficie principal y contiene los determinantes antigénicos clave (que definen el genotipo) así como algunos de los epítomos conservados de células B con genotipo cruzado, responsables de la inducción de la respuesta neutralizante (Bhatnagar, 1982; Ryu, 1997). El aclaramiento del AgHBs junto con la aparición de anticuerpos anti-HBs son evidencias de la resolución de la infección de hepatitis B. La eficacia de los anticuerpos frente a AgHBs (anti-HBs) en prevención de la infección VHB está demostrada. Aunque la secuencia de HBs es variable según el genotipo, HBs se incluye en la familia, bien conocida, de vacunas profilácticas de hepatitis B comercializadas por GSK (Engerix B™ (adultos y pediatría), Fendrix™, Twinrix™ (adultos y en población pediátrica), Ambirix™ y Infanrix hexa™), demostrando proteger frente a hepatitis B, con independencia del genotipo.

La cadena invariante humana (hIi): la cadena invariante humana (hIi), también conocida como CD74 cuando es expresada en la membrana plasmática; es una proteína de membrana tipo II conservada en la evolución, que tiene varias funciones dentro de la célula y en el sistema inmune (Borhese 2011). hIi se asocia con las cadenas α y γ del MHC Clase II y dirige el transporte de los complejos $\alpha\beta Ii$ a los endosomas y lisosomas, ejerciendo su función principal en la presentación antigénica. Ii ha mostrado incrementar la presentación del MHC Clase I a péptidos antigénicos cuando está genéticamente unido a un antígeno, desencadenando una respuesta mejorada de células T, principalmente enfocada en el transporte de estos antígenos a los compartimentos endosomales/lisosomales.

Respuestas mejoradas y constantes de células T CD8+ se demostraron en ratones y primates usando una vacuna basada en vector adenoviral que codifica una proteína de fusión del antígeno diana con hIi (Capone et al 2014). Por lo tanto, para incrementar la inducción de la respuesta de células T CD8+ antígeno-específica frente a la vacuna candidata ChAd155-hIi-HBV, el fragmento de ADN que codifica para hIi ha sido fusionado con la N-terminal con el ADN codificante para el AgHBc del transgén VHB, y actúa como adyuvante genético para AgHBc. ChAd155-hIi-HBV mostró inducción más robusta de respuesta de células T CD8+ antígeno-específica en comparación con el constructo sin hIi, cuando se probó en ratones transgénicos con MHC Clase I/II humano.

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

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

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

Sí No

En caso afirmativo, especifíquese:

6. Información sobre el fragmento de inserción: **OMG MVA-HBV**

a) Composición del fragmento de inserción:

El inserto contiene el gen de VHB (que codifica los antígenos HBc y HBs separados por la región 2A) bajo el control del promotor del virus vaccinia P7.5 que conduce a la expresión del transgén. La región 2A de FMDV permite el procesamiento de proteína fusionada en dos antígenos separados HBc y HBs.

La escisión de la región 2A mediada por proteasa ocurre en la parte C-terminal de la secuencia 2A justo antes de la última prolina en la secuencia de aminoácidos. La prolina permanece en la parte N-terminal de la proteína HBs, mientras que los 23 aminoácidos anteriores a la zona de escisión por la prolina formarán parte del polipéptido HBc-2A. La región 2A (18 aminoácidos) se ha complementado con un espaciador de 6 aminoácidos en N-terminal; se ha indicado que los espaciadores de esta naturaleza incrementan la eficacia de la escisión mediada por 2A.

La expresión del transgén, tras el procesamiento por la proteasa, resulta en la producción de dos polipéptidos separados: HBc-espaciador-2A y HBs. Por brevedad, el polipéptido HBc-espaciador-2A será referido como proteína HBc a lo largo del documento.

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

Los antígenos HBc y HBs son derivados del virus de la hepatitis B. El promotor P7.5 es derivado del virus vaccinia. La región 2A es derivada del virus de la fiebre aftosa. Se han identificado al menos 9 genotipos (desde A a I) de VHB, diferenciándose en su genoma en más de un 8%. Dentro de los genotipos de VHB se han identificado múltiples geno-subtipos, que difieren en un rango de 4-8%. Las secuencias que codifican los antígenos HBc y HBs derivan del genotipo subtipo A2.

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

La función prevista del inserto génico que expresa los antígenos HBc y HBs es la de provocar una respuesta inmune antígeno-específica (en particular de células T CD8+ y en menor medida de células T CD4+) con el objetivo de reducir HBcAg a niveles que permitan la reconstitución de la inmunidad funcional frente al VHB en los hepatocitos infectados, y por ello un control virológico sostenido fuera del tratamiento.

Justificación de los antígenos seleccionados para la vacuna:

Control eficiente de la infección de VHB observado después de la infección aguda de VHB se asocia con la inducción y persistencia de células T colaboradoras y citotóxicas centradas en diferentes proteínas VHB, y la producción de anticuerpos de envoltura anti-VHB (Bertoletti et al. 2013).

MVA-HBV incluye el transgén que codifica para ambas proteínas HBc y HBs. Se han identificado al menos nueve genotipos (desde A hasta I) de VHB, difiriendo en su genoma en más de un 8%. Dentro de un genotipo de VHB se han identificado múltiples geno-subtipos, que difieren en un 4-8%. En la vacuna MVA-HBV, las secuencias de HBc y HBs son aquellas de la cepa adw2 del genotipo A.

Proteína core de la hepatitis B (HBc): la HBc tiene una función principal al formar nucleocápsides que empaquetan el genoma del VHB en el citoplasma de las células infectadas durante la replicación viral. La secuencia de HBc está altamente conservada en los genotipos y subtipos de VHB. La respuesta celular del sistema inmune específica al antígeno core del VHB (HBcAg) y, en menor medida, a otros antígenos del VHB tiene una función muy importante en el control y la resolución del VHB. La inducción de células T CD8 + dirigidas al antígeno HBc (HBcAg) y, en menor medida, a los antígenos de la superficie de la hepatitis B (HBs) y la polimerasa de la hepatitis B (HBpol), se ha demostrado que se correlaciona con la eliminación de infecciones agudas y crónicas de VHB (Li et al. 2011; Liang et al, 2011, Boni et al. 2012, Block et al. 2017).

Proteína de superficie de hepatitis B (HBs): HBs es el antígeno de superficie principal y contiene los determinantes antigénicos clave (que definen el genotipo) así como algunos de los epítomos conservados de células B con genotipo cruzado, responsables de la inducción de la respuesta neutralizante (Bhatnagar, 1982; Ryu, 1997). El aclaramiento del AgHBs junto con la aparición de anticuerpos anti-HBs son evidencia de la resolución de la infección de hepatitis B. La eficacia de los anticuerpos frente a AgHBs (anti-HBs) en prevención de la infección VHB está establecida ampliamente. Aunque la secuencia de HBs es variable según el genotipo, HBs se incluye en la familia, bien conocida, de vacunas profilácticas de hepatitis B comercializadas por GSK (Engerix B™ (adultos y pediatría), Fendrix™, Twinrix™ (adultos y en población pediátrica), Ambirix™ y Infanrix hexa™), demostrando protección frente a HepB, con independencia del genotipo.

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

- en un plásmido libre

<p>- integrado en el cromosoma <input type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense): integrado en el genoma de MVA. Tras la coinfección del vector MVA y el vector plasmídico lanzadera que contiene el transgén, el transgén se integra de una manera directa en el genoma de MVA por recombinación homóloga.</p>
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo, especifíquese:</p>

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

1. Indíquese si es: **OMG ChAd155-hli-HBV**

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/> virus de la fiebre aftosa (FMDV)
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/> virus de la hepatitis B humana (VHB)
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> humano: fragmento codificante para hli
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

1. Indíquese si es: **OMG MVA-HBV**

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/> virus de la fiebre aftosa (FMDV)
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/> virus de la hepatitis B humana (VHB)

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 **OMG ChAd155-hli-HBV**

Para el virus de la hepatitis B (VHB)

i)	Orden y taxón superior (animales):
ii)	Familia (plantas): Hepadnaviridae
iii)	Género: Orthohepadnavirus
iv)	Especie: virus de la hepatitis B humano (VHB)
v)	Subespecie:
vi)	Cepa:
vii)	Cultivar/línea de reproducción:
viii)	Patovar:
ix)	Nombre vulgar: VHB

Para el virus de la fiebre aftosa (FMDV)

i)	Orden y taxón superior (animales): Picornavirales
----	--

ii)	Familia (plantas): Picornavirales
iii)	Género: Aphthovirus
iv)	Especie:
v)	Subespecie:
vi)	Cepa:
vii)	Cultivar/línea de reproducción:
viii)	Patovar:
ix)	Nombre vulgar: FMDV

Para humano, fragmento codificante para hli

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

2. Nombre completo **OMG MVA-HBV**

Para el virus de la hepatitis B (VHB)

i)	Orden y taxón superior (animales):
ii)	Familia (plantas): Hepadnaviridae
iii)	Género: Orthohepadnavirus
iv)	Especie: virus de la hepatitis B humano (VHB)
v)	Subespecie:
vi)	Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: VHB

Para el virus de la fiebre aftosa (FMDV)

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

3. ¿Es el organismo vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma? **OMG ChAd155-hfi-HBV y MVA-HBV (ambos)**

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 checked="" 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:		

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?
OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV (ambos)

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese: VHB se ha clasificado como otros hepadnavirus como Clase 3 bajo la Directiva 2000/54/EC con una nota indicando que VHB presenta un riesgo limitado de infección para los trabajadores debido a que normalmente es infeccioso por ruta aérea. La familia <i>Picornaviridae</i> se ha clasificado como clase 2 bajo la Directiva 2000/54/EC. FMDV no ha sido específicamente clasificado bajo la directiva 2000/54/EC.</p>	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?
OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV (ambos)

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 **OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV (ambos)**

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

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente **OMG ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV (ambos)**

Ver sección A.3.(c)

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma? **OMG ChAd155-hli-HBV**

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>El OMG es defectivo en replicación y no es considerado como patógeno al huésped o a los organismos no diana.</p> <p>En caso afirmativo:</p> <p>a) ¿Para cuál de los organismos humanos siguientes? <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 300px;">animales <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 300px;">plantas <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 300px;">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 información relevante especificada en Anexo III A, punto II(A)(11)(d), referirse a las secciones B.7(b) and D.3.(b).

No se espera que el OMG tenga algún efecto tóxico o alergénico. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, pueden ocurrir reacciones alérgicas sistémicas inmediatamente después de la vacunación. Sin embargo, serán eventos raros o muy raros; se estima que pueden ocurrir desde una de cada 450.000 vacunaciones, hasta una de cada 1.000.000 de vacunaciones. Aplica a vacunas que no contienen alérgenos (gelatina o proteína de huevo) (Zent et al. 2002). Con el fin de poder tratar los sujetos de un estudio frente a reacciones alérgicas sistémicas inmediatas tras la vacunación, todos los pacientes deberán permanecer bajo observación (seguidos visualmente, sin procedimiento específico) en el centro del estudio durante al menos 60 minutos después de la administración de cada vacuna. En los centros participantes estarán disponibles kits de primeros auxilios en caso de reacción anafiláctica. Las vacunaciones intramusculares (IM) provocan comúnmente una reacción inflamatoria local, autolimitada y transitoria. La vacunación en general puede producir reacciones locales en el sitio de inyección, como es dolor, rojez e hinchazón. Pueden ocurrir otras reacciones sistémicas tales como fiebre, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia o escalofríos. Estas reacciones son habitualmente transitorias.

El presente estudio es un estudio de fase II; el OMG propuesto (ChAd155-hi-HBV, en formulaciones de esta vacuna similares y de menor dosis) está siendo evaluado en un estudio de primera vez en humanos (número EudraCT: 2017-001452-55). Hasta el bloqueo de la base de datos del 18 de mayo de 2021 (periodo de seguimiento de la seguridad desde el día 64 hasta el 673 desde la primera vacunación de la formulación con la dosis más baja administrada a 13 sujetos y desde los 15 días a los 143 días desde la primera vacunación con la formulación con la dosis similar administrada a 37 sujetos), no se han notificado casos de enfermedad hepática relacionada con efectos adversos hematológicos de especial interés, posibles enfermedades inmunomediadas ni efectos adversos graves. Asimismo, no se detectaron señales de seguridad en los parámetros de laboratorio clínico evaluados. Se dispone de datos clínicos de vacunas similares que apoyan el uso seguro de la vacuna en el régimen de vacunación propuesto.

La vacuna candidata ChAd155-RSV se evaluó en adultos sanos y en población pediátrica. En un estudio de fase I, un total de 72 adultos sanos recibieron al menos una dosis de ChAd155-RSV y 55 sujetos recibieron 2 dosis separadas un mes entre ellas, mientras que 55 sujetos completaron el estudio. Considerando los datos de seguridad disponibles de este estudio, en general no hubo ningún problema de seguridad significativo identificado. Un estudio de fase I/II, con dosis escaladas, de seguridad/reactogenicidad e inmunogenicidad fue realizado con 3 niveles de dosis de la vacuna de ChAd155-RSV con un régimen de 0, 1 meses en niños seropositivos entre 12 y 23 meses en el momento de la vacunación. Los resultados del estudio recibidos después de 366 días de seguimiento en 78 participantes vacunados no sugieren ninguna preocupación con respecto a los datos de reactogenicidad o seguridad (fecha de bloqueo de la base de datos: junio de 2020).

Las vacunas basadas en ChAd3 usando otros inmunógenos (por ejemplo, VHC y Ébola) fueron evaluadas en estudios clínicos con hasta 2.800 sujetos y fueron en general bien toleradas. ChAd3-HCV fue administrado en esquema de primovacuna seguido de una dosis de refuerzo de MVA-HCV en 245 sujetos sanos y 14 pacientes crónicos de VHC. Se observaron reacciones locales y sistémicas leves que se incrementaron con la dosis, pero de vida media corta (Barnes et al. 2012, Swadling et al. 2014).

Se está realizando actualmente otro estudio fase I, primera vez en humanos, en 17 voluntarios sanos que han recibido la vacuna candidata del HVC ChAd3-hIiNSmut y MVA-hIiNSmut (Esposito et al. 2020). Hasta octubre de 2019, no se habían notificado ningún efecto adverso graves en los participantes que recibieron las vacunas de HCV coadyuvadas con hIi. La mayoría de los efectos adversos después de la vacunación con ChAd3-hIiNSmut fueron leves o moderados y se resolvieron 3 días después de la vacunación. Se vacunaron 270 sujetos con la vacuna candidata ChAd3-Ebola en cuatro ensayos clínicos Fase I (el rango de dosis entre 1×10^{10} a 1×10^{11} pv) en los que se evaluó la seguridad de la vacuna.

También se han realizado estudios de evaluación de la toxicidad en conejos blancos de Nueva Zelanda con vacunas candidatas derivadas de adenovirus humanos recombinados de tipo 5 y tipo 35, administradas en dosis repetidas. Estas vacunas candidatas contienen diferentes transgenes tales como: VIH, Ébola y Marburg. En estos estudios los parámetros hematológicos que se vieron afectados por el adenovector fueron hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas y volumen medio de plaquetas (Sheets et al. 2008). En los estudios Fase I con vacuna frente al Ébola en adultos, en el que se administró la vacuna candidata ChAd3-Ebola Zaire, se observó una disminución transitoria del recuento de plaquetas. Estas manifestaciones ocurrieron principalmente en el día 1 después de la vacunación y generalmente volvieron al valor basal el día 7 después de la vacunación. Aunque la mayoría de estos decrecimientos permanecieron en el rango normal de cada parámetro, según criterio de protocolo, en un 2.6% de los sujetos vacunados se presentó trombocitopenia (es decir, recuento plaquetas $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$, en 7 de 270 sujetos). Ninguno de los casos en los que se describió disminución del recuento de plaquetas o en aquellos de los casos descritos de trombocitopenia fueron clínicamente significativos (no se reportaron en ninguno de los sujetos signos clínicos o síntomas que sugieran una tendencia al aumento del sangrado). Aunque el mecanismo que provoca estos descensos aún no está claro, en la literatura se describe que, tras la administración intravenosa, el adenovirus activa las plaquetas e induce formación de agregados de plaqueta-leucocitos, causando un incremento de micropartículas derivadas de la asociación de plaquetas y leucocitos (Othman, Labelle et al. 2007; Stone, Liu et al. 2007).

ChAd155-hIi-HBV incluye una secuencia de ADN que codifica para CD74, o cadena invariante hIi. hIi es un antígeno propio que se expresa mediante células B, células T activadas, células dendríticas, monocitos, y macrófagos del sistema inmune y está ampliamente expresado en el timo, por lo que debería ser tolerado adecuadamente. Sin embargo, no se puede descartar completamente el riesgo de que la vacuna ChAd155-hIi-HBV induzca una respuesta inmune frente a hIi y una potencial enfermedad mediada por el sistema inmune. La aparición de estas enfermedades será monitorizada muy de cerca durante el desarrollo de este ensayo clínico.

Durante el transcurso natural de la enfermedad, el aclaramiento viral de VHB ocurre a través de mecanismos inmunológicos que pueden estar asociados con brotes de hepatitis, y en raras ocasiones, puede desencadenar un fallo hepático fulminante. El daño hepático está provocado posiblemente por el control ineficiente de células T y el reclutamiento de células inflamatorias (macrófagos) durante el progreso de la enfermedad. Cuando la respuesta de las células T CD8+ específicas para VHB no es capaz de controlar la replicación del virus, esta situación provocará a un estado hepático patológico, no sólo directamente sino también mediante el reclutamiento de células T no específicas del virus. En presencia de una respuesta efectiva de células T CD8+ específica para VHB, la inhibición de la replicación del virus puede ser independiente del daño hepático (Maini et al. 2000). Las citoquinas pueden mediar el aclaramiento viral de forma relevante sin implicar una eliminación directa de los hepatocitos (Phillips et al. 2010). Además, hay varios mecanismos para controlar la activación “exagerada” de células T y prevenir el fallo hepático (IL-10, arginasa, PD1 y otras rutas co-inhibitorias). La estrategia de vacunación propuesta persigue inducir una respuesta robusta en términos de anticuerpos, células T CD8+ y CD4+ frente a los antígenos seleccionados. En estudios previos en pacientes con hepatitis crónica se ha observado respuesta robusta de anticuerpos y respuesta de células T CD4+, pero no respuesta de células T CD8+, y no se han reportado brotes de hepatitis con peligro para la vida (Vandepapelière et al. 2007).

Se han probado varios tipos de vacunas en pacientes con hepatitis crónica incluyendo: proteínas recombinantes con o sin adyuvantes, complejos inmunes HBs anti-HBs, ADN seguido de esquema de primovacuna y refuerzo, y vacunas basadas en levadura que expresan proteínas recombinantes. No se notificaron alarmas de seguridad en estos ensayos, pero en general, las vacunas fueron inefectivas en el control del virus (Michel et al. 2015). Cuando se probaron las vacunas virales basadas en vectores con inmunógenos de VHC en pacientes crónicos de VHC, el perfil de seguridad fue también aceptable, pero la vacuna falló en la inducción de respuestas de células T específica de VHC en pacientes infectados por VHC (Swadling et al.2016).

Considerando que el riesgo de fallo hepático que puede ser desencadenado por la respuesta inmune inducida por la vacuna, este estudio de fase II se hará en pacientes adultos con hepatitis crónica B (18-65 años de edad) con bajo riesgo de brotes, es decir, pacientes crónicos de hepatitis B muy bien controlados y adherentes al tratamiento con AN con alta barrera a la resistencia (p.ej. entecavir, fumarato de disoproxilo de tenofovir y tenofovir alafenamida) y con enfermedad hepática estable por lo menos durante 6 meses (estable con terapia con AN, con control bioquímico [Alanina Transaminasa] y control vírico). Los pacientes serán monitorizados muy de cerca con el fin de detectar cualquier problema de seguridad.

Todos los datos no clínicos disponibles sugieren que la vacuna ChAd155-hLi-HBV candidata tiene unos perfiles aceptables de inmunogenicidad, biodistribución, tolerabilidad/toxicidad para realizar el ensayo clínico.

Aunque los adenovirus humanos puedan causar otras infecciones en población inmunocomprometida, al ser un adenovirus deficiente en replicación, el OMG ChAd155-hLi-HBV es considerado, por tanto, un OMG NO patógeno para humanos.

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

Debido a que este OMG es defectivo en replicación, no se espera que tenga capacidad de colonización. Durante la fabricación de los lotes clínicos del OMG según GMP, en un periodo de varios años, el aplicante no ha observado evento alguno de RCA en los controles de calidad rutinarios para detectar la presencia de RCA en cada lote de material clínico evaluado.

Finalmente, los genes de resistencia a antibióticos no se expresan en el OMG lo que excluye patrones de resistencia antibiótica.

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

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

La patogenicidad del constructo recombinante MVA-HBV no difiere del MVA parental ya que no se espera que el transgén sea peligroso o no desencadene efectos adversos.

La mayoría de las autoridades clasifican el uso del constructo recombinante derivado de MVA en estudios clínicos con categoría de bioseguridad 1 (BSL1 en inglés) según la clasificación de agentes biológicos, teniendo en cuenta su limitada patogenicidad y su seguridad, ésta última bien establecida en humanos (Goossens et al. 2013).

La cepa atenuada de MVA se desarrolló para ser usada en la campaña de erradicación de la viruela, donde se vacunaron a más de 120.000 personas en Alemania consideradas en riesgo en caso de vacunación con la vacuna vaccinia. La vacuna MVA no produjo efectos adversos graves en el grupo de riesgo, y se asoció sólo a reacciones menores locales en la zona de inyección, fiebre y síntomas de gripe.

El OMG propuesto (MVA-HBV, en formulaciones de esta vacuna similares y de menor dosis) está siendo evaluado actualmente en un estudio de primera vez en humanos (número EudraCT: 2017-001452-55). Hasta el momento de bloqueo de la base de datos del 18 de mayo de 2021 (periodo de seguimiento de la seguridad desde el día 64 al día 673 tras la primera vacunación para la dosis más baja administrada a 13 sujetos, y desde el día 15 al 143 desde la primera vacunación con la formulación con la dosis similar administrada a 37 sujetos), no se ha notificado ninguna enfermedad hepática relacionada con efectos adversos hematológicos de especial interés, posibles enfermedades inmunomediadas ni efectos adversos graves. Asimismo, no se detectaron señales de seguridad en los parámetros de laboratorio clínico evaluados.

Finalmente, no se observaron efectos adversos tóxicos en los estudios de toxicidad realizados con una única dosis o varias dosis con este OMG.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección **OMG ChAd155-hli-HBV**

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

No hay técnicas planificadas para detectar e identificar ChAd155-hli-HBV en el medioambiente en el contexto del ensayo clínico propuesto.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

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

4. Descripción de los métodos de identificación y detección **OMG MVA-HBV**

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

<p>En el contexto del ensayo clínico de referencia, no está previsto comprobar la presencia del OMG en el medio ambiente.</p> <p>La identidad de MVA se puede confirmar por PCR. Está basado en la presencia de deleciones II y deleción III de MVA. Estas deleciones son específicas de la cepa MVA del virus vaccinia.</p>
<p>b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:</p> <p>La identidad del vector recombinante MVA-HBV se confirma también por secuenciación de ADN del transgén. La identidad del OMG también se confirma por PCR, donde los cebadores específicos de la PCR deben amplificar fragmentos de ADN de tamaño adecuado para confirmar la identidad del OMG.</p>

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado) **OMG ChAd155-hli-HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

<p>El objetivo de la liberación es la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna candidata en un ensayo clínico Fase II en pacientes adultos con hepatitis B crónica que están en bajo riesgo de exacerbación de hepatitis severa, bajo terapia con análogos de nucleótidos (AN). El OMG ChAd155-hli-HBV y el OMG MVA-HBV han sido desarrollados para reducir la concentración de AgHBs a un nivel que permita la reconstitución de la inmunidad funcional frente al VHB en los hepatocitos, teniendo como resultado un control virológico mantenido fuera del tratamiento. En el estudio se reclutarán 184 pacientes, de los cuales 138 recibirán la vacuna de ChAd155-hli-HBV y de MVA-HBV.</p> <p>Los OMG se liberarán durante un estudio clínico, en centros investigadores bajo la responsabilidad de Investigadores Principales, como parte de un ensayo clínico internacional y multicéntrico. La liberación de los OMG contempla la administración del OMG por vía intramuscular mediante inyección a los sujetos del estudio. La liberación tendrá lugar en los hospitales designados, y en instalaciones clínicas específicas dentro de los centros acondicionadas para realizar el estudio. La liberación será realizada por personal dedicado a esta tarea y debidamente entrenado para manipular los OMG. El promotor es responsable de proporcionar instrucciones detalladas en cómo prevenir la contaminación por la vacuna a todo el personal involucrado en el manejo del producto. No se esperan beneficios medioambientales significativos tras la liberación de los OMG en el ensayo clínico.</p>
--

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? **OMG ChAd155-hli-HBV**

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese: los adenovirus de simio no se encuentran de forma natural en las localizaciones geográficas que rodean los centros del estudio clínico donde se realizará la administración del OMG.</p>	

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?

OMG MVA-HBV

Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: No aplica. El OMG y su MVA parental no se encuentran en el medio ambiente de manera natural.	

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Tanto el OMG ChAd-h1i-HBV como el MVA-HBV se administrarán durante el ensayo clínico propuesto en los siguientes centros:

Centros	Preparación y administración
Hospital Gregorio Marañón	Servicio Aparato Digestivo Planta 6, Edificio principal C/ del Dr. Esquerdo, 46. Madrid.
Hospital Virgen del Rocío	Unidad de Ensayos Clínicos, Servicio de Digestivo Edificio Laboratorios, Planta 2ª, ala izquierda, Despacho 152 Unidad de Ensayos Clínicos Fases I Edificio Principal, Planta -1 Avda. Manuel Siurot s/n. Sevilla.
Hospital La Paz	Unidad de Ensayos Clínicos (UCICEC) Edificio de Consultas Externas, Traumatología Planta semisótano Paseo de la Castellana, 261, Madrid
Hospital Puerta de Hierro	Consulta de Gastroenterología y Hepatología Planta 3 – Módulo G C/ Manuel de Falla, 1. Madrid.
Hospital de La Princesa	Servicio de Farmacología Clínica Planta 7, Edificio principal C/Diego de León, 62. Madrid.
Hospital Ramón y Cajal	Ensayos Clínicos de Gastroenterología y Hepatología Planta 4-centro. Ctra. Colmenar Viejo, km 9.1. Madrid.
Hospital Marqués de Valdecilla	Unidad de Ensayos Clínicos. Servicio de Farmacología Pabellón 15-2 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Avda. Marqués de Valdecilla s/n. Santander.
Hospital Clinic I Provincial de Barcelona	Consultas Externas Hepatología Hospital Casa Maternitat Edificio Helios III Primera planta

	C/ Sabino de Arana S/N. Barcelona.
b) Área del lugar (m ²):	<p>i) lugar real de la liberación (m²): no se requiere un área específica de liberación. La liberación del OMG se realizará en hospitales del Sistema Nacional de Salud, de nivel terciario, en instalaciones adecuadas para el manejo del OMG en cada una de las instituciones clínicas designadas.</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): no se prevé la necesidad de un área de liberación más amplia.</p>
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:	no es aplicable debido a que la liberación ocurrirá durante el ensayo clínico en instalaciones hospitalarias/clínicas específicas.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:	no es aplicable debido a que la liberación ocurrirá durante el ensayo clínico en instalaciones hospitalarias/clínicas específicas.

4. Método y amplitud de la liberación **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:	en términos de liberación total del OMG, considerando el número de sujetos en la cohorte de tratamiento con los OMG, la dosis administrada, y el número de inyecciones por sujeto, la cantidad total estimada de OMG a liberar a lo largo del estudio clínico en todos los centros de todos los países participantes, es equivalente a 6.9×10^{12} partículas virales para el OMG ChAd155-h1i-HBV y 2.76×10^{10} pfu para el OMG MVA-HBV.
b. Duración de la operación:	la duración de la liberación de los OMG engloba el periodo desde el comienzo del estudio, desde la vacunación con la primera dosis al primer paciente hasta la última vacunación del último paciente. Aunque la duración exacta de la liberación dependerá del periodo de reclutamiento del estudio, se estima que durará aproximadamente 40 meses.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:	<p>los OMG serán utilizados únicamente para uso clínico según lo indicado en el protocolo del estudio. La cantidad de OMG que se administrará a los sujetos por centro en cada inyección individual estará sujeta a las necesidades de la administración por paciente y el acceso al producto, que está restringido sólo a personal autorizado. La ruta de administración seleccionada (intramuscular) minimizará la diseminación potencial del OMG desde el paciente.</p> <p>El OMG será entregado a los centros en viales sellados, correctamente etiquetados y envasados. La preparación y administración del producto se realizará por personal debidamente entrenado, bajo la responsabilidad del investigador principal y según el protocolo del estudio y Buenas Prácticas</p>

Clínicas (GCP).

El área para preparar el OMG y administrarlo al sujeto se descontaminará antes y después de la manipulación del OMG, usando para ello solución desinfectante estándar. Todos los movimientos o transportes del OMG después de su preparación se deberán realizar usando un recipiente cerrado. Además, el personal del estudio clínico seguirá la política del hospital para el manejo de OMG.

En caso de un derrame accidental, la superficie contaminada será tratada con desinfectantes apropiados. Los materiales contaminados se eliminarán de la habitación y se mantendrán en recipientes sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como desecho médico biopeligroso.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.) **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

No aplicable. Todas las administraciones de OMG se realizan en instalaciones/habitaciones hospitalarias/clínicas convencionales en las instituciones clínicas listadas.

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 **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Los estudios clínicos realizados con OMG recombinantes similares conteniendo otros transgenes (p.ej. malaria, Ébola, VHC) no han provocado ninguna señal de alarma o preocupación en cuanto a su seguridad. No se han notificado efectos adversos significativos y parece que en general, el OMG es bien tolerado y seguro.

Los OMG están siendo administrados en un estudio en primera vez en humanos (número EudraCT: 2017-001452-55). Los datos de seguridad del momento de bloqueo de la base de datos con fecha del 18 de mayo de 2021 no han indicado ningún problema de seguridad.

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) **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

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) **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Cada OMG formará parte de la composición de una vacuna específica basada en un vector viral recombinante que contiene antígenos relevantes del VHB, cuya acción principal se espera que sea la movilización/activación de las respuestas celular y humoral en el huésped. Ver sección C.6.(c) para más información.

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

La posibilidad de una transferencia genética a otras especies es mínima según las condiciones propuestas para la liberación de ambos OMG. Los OMG se administrarán a los sujetos en instalaciones o dependencias hospitalarias/clínicas estándares y es improbable que entren en contacto con otras especies u organismos. Además, para limitar aún más la posibilidad de una transferencia genética las características fenotípicas del vector ChAd155 y del vector MVA implican que sean defectuosos en replicación y, por tanto, no patógenos. En el caso de MVA, se ha demostrado que éste no es patógeno en varios modelos animales.

En el caso del OMG ChAd155, para conseguir que los genes virales sean intercambiados desde o hasta el OMG, con el genoma de otro tipo de especie salvaje de adenovirus, las células susceptibles tendrían que ser simultáneamente infectadas con adenovirus de simio salvaje, lo que es extremadamente improbable. Aunque la transmisión de adenovirus entre especies, particularmente entre humanos y primates no humanos, no está aún bien establecida, es probable que una transmisión horizontal entre humanos y primates no humanos de estos virus ocurriese sólo en aquellos lugares en los que hubiese contacto físico cercano entre ambos como son los zoológicos u otras instalaciones animales (Wevers et al. 2011).

Además, la información genética llevada por el OMG permanece en forma episomal en las células infectadas, lo que además elimina cualquier riesgo de integración del ADN viral en el genoma huésped.

En el caso del OMG MVA-HBV, para que los genes virales codificados en el OMG se transfieran al genoma de otras especies de poxvirus, las células susceptibles deberían ser infectadas simultáneamente con poxvirus y transducidas por el vector, lo que es extremadamente improbable.

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.? **OMG ChAd155-h1i HBV**

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: comparado con el adenovirus de simio parental, el OMG ha sido modificado para ser defectivo en replicación, por lo que no hay base para esperar que la adición del transgén hli-HBV al OMG promueva un incremento en su capacidad invasiva después de la liberación del OMG.		

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.? **OMG MVA-HBV**

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese: el MVA parental no es endémico en la población humana. No hay base para esperar que la adición del transgén VHB al OMG promueva un incremento en su capacidad invasiva después de la liberación del OMG.		

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido **OMG ChAd155-hli HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Debido al contexto propuesto en el estudio para la liberación de los OMG, en el cual cada OMG es administrado a los sujetos en una habitación específica en un hospital o clínica, es muy improbable que el OMG entre en contacto con cualquier organismo no diana en el ecosistema.
En el caso de una administración inesperada a un organismo no diana, no se espera diseminación debido a que el OMG no es capaz de realizar un ciclo de replicación viral completo y por tanto es inviable la diseminación tanto en organismos diana como no diana. Específicamente, en el caso del OMG MVA-HBV se ha demostrado en varios estudios que no es virulento en modelos animales (inmunocompetentes e inmunocomprometidos), así como en cultivos celulares primarios.

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 **OMG ChAd155-hli HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

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

viii) Patovar

ix) Nombre vulgar:

No aplicable. Existe la posibilidad de que el personal clínico del estudio pueda pincharse accidentalmente y entrar en contacto con el OMG (p.ej. lesión por pinchazo con aguja). Debido a que la administración de la vacuna se realizará por personal médico entrenado debidamente para el manejo de OMG, esta probabilidad y el riesgo inherente asociado deberán considerarse mínimos. También se considera improbable la transmisión secundaria a miembros de la familia del paciente.

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

El riesgo de transferencia de material genético entre los dos OMG (ChAd155-hLi-HBV y MVA-HBV) es muy bajo ya que ChAd155-hLi-HBV se localiza en el núcleo de la célula y MVA-HBV en el citoplasma. A pesar de que ambos OMG presentan secuencias homólogas, la recombinación entre estas es altamente improbable debido a la localización de los OMG. La administración de ChAd155-hLi-HBV (núcleo) se realizará antes que la administración del OMG MVA-HBV (citoplasma), lo que implica que el material genético de ambos OMG no entraría en contacto en el interior de las células huésped.

OMG ChAd155-hLi-HBV

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: esto es altamente improbable por las razones descritas en sección G.3.

b) De otros organismos al OMG: esto es altamente improbable por las razones descritas en sección G.3.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: no se dispone de datos. Sin embargo, los estudios de toxicidad descartaron cualquier toxicidad o efecto patogénico del OMG.

OMG MVA-HBV

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Existe una probabilidad mínima para que ocurra la transferencia génica a otras especies en las condiciones de liberación propuestas para el OMG. El OMG se liberará en instalaciones o dependencias hospitalarias o clínicas adecuadas y es improbable que entre en contacto con otros organismos del ecosistema. Además, el virus MVA del OMG permanecerá localizado en el citoplasma celular hasta la lisis de la célula infectada, y siendo deficiente en replicación es incapaz de generar partículas infecciosas y diseminarse a células no infectadas. Estas características limitan severamente el potencial de transferencia genética desde el OMG a otros organismos.

b) De otros organismos al OMG: Es altamente improbable por las mismas razones que las mencionadas en la sección G.7.a.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No se dispone de datos,

pero debido a que el producto genético de VHB está diseñado exclusivamente para la inducción de una respuesta inmune celular antígeno-específica frente a VHB, éste no es por sí mismo patogénico, y por lo tanto no se esperan consecuencias adversas en caso de que ocurriese este evento.

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.) **OMG ChAd155-hIi HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

No hay datos disponibles.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental) **OMG ChAd155-hIi HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

No aplica.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG **OMG ChAd155-hIi HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Se monitorizarán los efectos del OMG administrado a los sujetos del estudio siguiendo la liberación propuesta mediante evaluaciones clínicas (p.ej. exámenes físicos, notificación de eventos adversos), resultados de parámetros bioquímicos e inmunológicos, tal como se describe en el protocolo.

La evaluación de la seguridad, para todos los sujetos participantes en el ensayo clínico se realizará durante el periodo propuesto de liberación del OMG y continuará 24 meses tras la última inyección.

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

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema **OMG ChAd155-hIi HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

No se han desarrollado métodos adicionales para monitorizar los efectos del OMG en el ecosistema.

En ambos OMG, dadas las condiciones propuestas para la liberación clínica de los mismos, la limitada diseminación viral observada con cada OMG, y teniendo en cuenta el carácter no propagador del OMG defectivo en replicación, hay una posibilidad pequeña de que éste interactúe con organismos no diana en el medioambiente. En base a estos argumentos, no se ha considerado la monitorización del ecosistema durante el estudio clínico propuesto. Sin embargo, se propone el estudio complementario TH HBV VV-031 HBS:001 (207811) en el que se evaluará la diseminación de ChAd155 después de su administración en el estudio TH HBV VV-001 (204852).

3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

En base a los argumentos presentados en H.2 y la probabilidad de una transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos es improbable tal y como se indica en la sección G.7 no se implementarán métodos adicionales para detectar cualquier transferencia de material genético desde el OMG a otros organismos durante la liberación propuesta.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2) **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

No aplicable. Los OMG son administrados sólo a los sujetos del estudio por inyección intramuscular en habitaciones designadas y específicas en cada centro clínico participante.

5. Duración del seguimiento **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Ver sección H.1. Se realizarán evaluaciones de seguridad durante el estudio, según la participación de los pacientes en el ensayo clínico y hasta la finalización del mismo.

6. Frecuencia del seguimiento **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Según la pauta vacunal establecida en el protocolo del estudio, los sujetos serán monitorizados de manera rutinaria en cuanto a eventos de seguridad o de otra índole clínica durante las visitas programadas en el periodo de liberación del OMG, y durante el periodo de seguimiento después de la última vacunación. Se han programado 25 visitas de monitorización a lo largo de las 29 semanas de la fase de vacunación y las 92 semanas del periodo de seguimiento.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

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

En el caso de un derrame accidental o contaminación, cada superficie contaminada deberá ser tratada siguiendo los procedimientos de la institución aplicables a productos biopeligrosos. La eliminación del material contaminado se realizará en recipientes sellados o en bolsas especiales que estén claramente etiquetadas como desechos médicos biopeligrosos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Todos los viales vacíos de la vacuna OMG, así como agujas y jeringas serán desechados en contenedores de desechos biopeligrosos después de completar la preparación/administración de cada OMG para cada sujeto. Se conservarán los recipientes o contenedores secundarios para la reconciliación del OMG por parte del monitor.

Tras la reconciliación, el material del estudio usado y las vacunas OMG no usadas serán o bien destruidos siguiendo los procedimientos institucionales para eliminación de material biopeligroso o bien serán devueltos al promotor para su destrucción.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Se espera que, en base al número total de vacunaciones programadas con los OMG para todas las cohortes del estudio, el desecho total generado relacionado con los OMG del estudio, en términos de material clínico o viales OMG no utilizado para todos los centros del estudio en todos los países, sea de un total de 2.76×10^{12} pv para el OMG ChAd155, y de 1.104×10^{10} pfu para el OMG MVA-HBV. Otros desechos generados incluirán el material relacionado con la preparación y administración de las inyecciones intramusculares del OMG (p.ej. agujas, jeringas, envases, y equipo de protección personal).

3. (b) Tratamiento de residuos **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

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

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

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

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas **OMG ChAd155-h1i HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Ver sección J.1.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma **OMG ChAd155-hli HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

No aplica.

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable **OMG ChAd155-hli HBV y OMG MVA-HBV (ambos)**

Ver sección J.1.

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

Debido a controles exhaustivos en el transporte, almacenamiento, administración, eliminación y monitorización de la administración del OMG, el riesgo de liberación accidental de los OMG de referencia al medioambiente, o un efecto indeseable debido a esa liberación accidental, se considera extremadamente bajo.

Referencias:

Barnes, E., A. Folgori, S. Capone, L. Swadling, S. Aston, A. Kurioka, J. Meyer, R. Huddart, K. Smith, R. Townsend, A. Brown, R. Antrobus, V. Ammendola, M. Naddeo, G. O'Hara, C. Willberg, A. Harrison, F. Grazioli, M. L. Esposito, L. Siani, C. Traboni, Y. Oo, D. Adams, A. Hill, S. Colloca, A. Nicosia, R. Cortese and P. Klenerman (2012). "Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man." *Sci Transl Med* **4**(115): 115ra111.

Bertoletti, A. and A. J. Gehring (2013). "Immune therapeutic strategies in chronic hepatitis B virus infection: virus or inflammation control?" *PLoS pathogens* **9**(12): e1003784.

Bhatnagar, P. K., E. Papas, H. E. Blum, D. R. Milich, D. Nitecki, M. J. Karels and G. N. Vyas (1982). Immune response to synthetic peptide analogues of hepatitis B surface antigen specific for the a determinant. *Proc Natl Acad Sci U S A* **79**(14): 4400-4404.

Biswas, S., M. D. Dicks, C. A. Long, E. J. Remarque, L. Siani, S. Colloca, M. G. Cottingham, A. A. Holder, S. C. Gilbert, A. V. Hill and S. J. Draper (2011). "Transgene optimization, immunogenicity and in vitro efficacy of viral vectored vaccines expressing two alleles of Plasmodium falciparum AMA1." *PLoS One* **6**(6): e20977.

Block, T. M., S. Locarnini, B. J. McMahon, B. Rehermann and M. G. Peters (2017). "Use of Current and New Endpoints in the Evaluation of Experimental Hepatitis B Therapeutics." *Clin Infect Dis* **64**(9): 1283-1288.

Boni, C., D. Laccabue, P. Lampertico, T. Giuberti, M. Viganò, S. Schivazappa, A. Alfieri, M. Pesci, G. B. Gaeta and G. Brancaccio (2012). "Restored function of HBV

specific T cells after long-term effective therapy with nucleos (t) ide analogues." Gastroenterology **143**(4): 963-973. e969.

Borghese, F. and F. I. Clanchy (2011). "CD74: an emerging opportunity as a therapeutic target in cancer and autoimmune disease." Expert Opin Ther Targets **15**(3): 237-251.

Capone, S., A. M. D'Alise, V. Ammendola, S. Colloca, R. Cortese, A. Nicosia and A. Folgori (2013). "Development of chimpanzee adenoviruses as vaccine vectors: challenges and successes emerging from clinical trials." Expert Rev Vaccines **12**(4): 379-393.

Capone, S., M. Naddeo, A. M. D'Alise, A. Abbate, F. Grazioli, A. Del Gaudio, M. Del Sorbo, M. L. Esposito, V. Ammendola and G. Perretta (2014). "Fusion of HCV Nonstructural Antigen to MHC Class II-associated Invariant Chain Enhances T-cell Responses Induced by Vectored Vaccines in Nonhuman Primates." Molecular Therapy **22**(5): 1039-1047.

Colloca, S., E. Barnes, A. Folgori, V. Ammendola, S. Capone, A. Cirillo, L. Siani, M. Naddeo, F. Grazioli, M. L. Esposito, M. Ambrosio, A. Sparacino, M. Bartiromo, A. Meola, K. Smith, A. Kurioka, G. A. O'Hara, K. J. Ewer, N. Anagnostou, C. Bliss, A. V. Hill, C. Traboni, P. Klenerman, R. Cortese and A. Nicosia (2012). "Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species." Sci Transl Med **4**(115): 115ra112.

Colloca, S. and A. Folgori (2013). "Generation and screening of a large collection of novel simian Adenovirus allows the identification of vaccine vectors inducing potent cellular immunity in humans." Sci Transl Med **4**(115): 115ra112.

de Barra, E., S. H. Hodgson, K. J. Ewer, C. M. Bliss, K. Hennigan, A. Collins, E. Berrie, A. M. Lawrie, S. C. Gilbert, A. Nicosia, S. J. McConkey and A. V. Hill (2014). "A phase Ia study to assess the safety and immunogenicity of new malaria vaccine candidates ChAd63 CS administered alone and with MVA CS." PLoS One **9**(12): e115161.

Esposito I., P. Cicconi, A.M. D'Alise, A. Brown, M. Esposito, L. Swadling, P.J. Holst, M.R. Bassi, M. Stornaiuolo, F. Mori, V. Vassilev, W. Li, T. Donnison, C. Gentile, B. Turner, A. von Delft, M. Del Sorbo, F. Barra, A.M. Contino, A. Abbate, E. Novellino, A.R. Thomsen, J.P. Christensen, A. Lahm, F. Grazioli, V. Ammendola, L. Siani, S. Colloca, P. Klenerman, A. Nicosia, L. Dorrell, A. Folgori, S. Capone, E. Barnes, and PEACHI Consortium (2020). "MHC class II invariant chain-*adjuvanted* viral vectored vaccines enhances T cell responses in humans." Sci Transl Med. **12**(548):eaaz7715.

Feuerbach, F. J. and R. G. Crystal (1996). "Progress in human gene therapy." Kidney Int **49**(6): 1791-1794.

Goossens, M., K. Pauwels, N. Willemarck and D. Breyer (2013). Environmental risk assessment of clinical trials involving modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vectors. Curr Gene Ther **13**(6): 413-420.

Hanke, T., A. McMichael, M. Dennis, S. Sharpe, L. Powell, L. McLoughlin, S. Crome (2005). Biodistribution and persistence of an MVA-vectored candidate HIV vaccine in SIV-infected rhesus macaques and SCID mice. Vaccine **23**:1507-1514.

Hodgson, S. H., K. J. Ewer, C. M. Bliss, N. J. Edwards, T. Rampling, N. A. Anagnostou, E. de Barra, T. Havelock, G. Bowyer, I. D. Poulton, S. de Cassan, R. Longley, J. J. Illingworth, A. D. Douglas, P. B. Mange, K. A. Collins, R. Roberts, S. Gerry, E. Berrie, S. Moyle, S. Colloca, R. Cortese, R. E. Sinden, S. C. Gilbert, P. Bejon, A. M. Lawrie, A. Nicosia, S. N. Faust and A. V. Hill (2015). "Evaluation of the efficacy of ChAd63-MVA vectored vaccines expressing circumsporozoite protein and ME TRAP against controlled human malaria infection in malaria-naive individuals." *J Infect Dis* **211**(7): 1076-1086.

Isaacs, SN. Working safely with vaccinia virus: laboratory technique and review of published cases of accidental laboratory infections. In: Isaacs, SN, editor. *Vaccinia virus and poxvirology*. New York: Humana Press; 2012. p. 1-22.

Ledgerwood, J. E., N. J. Sullivan and B. S. Graham (2015). "Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine--Preliminary Report." *N Engl J Med* **373**(8): 776.

Li, J., Y. Han, K. Jin, Y. Wan, S. Wang, B. Liu, Y. Liu, S. Lu and Z. Huang (2011). "Dynamic changes of cytotoxic T lymphocytes (CTLs), natural killer (NK) cells, and natural killer T (NKT) cells in patients with acute hepatitis B infection." *Virology* **8**: 199.

Liang, M., S. Ma, X. Hu, B. Zhou, J. Zhang, J. Chen, Z. Wang, J. Sun, X. Zhu, W. Abbott and J. Hou (2011). "Cellular immune responses in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance induced by antiviral therapy." *Virology* **8**: 69.

Maini, M. K., C. Boni, C. K. Lee, J. R. Larrubia, S. Reignat, G. S. Ogg, A. S. King, J. Herberg, R. Gilson, A. Alisa, R. Williams, D. Vergani, N. V. Naoumov, C. Ferrari and A. Bertolotti (2000). "The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection." *J Exp Med* **191**(8): 1269-1280.

Mayr A, Stickl H, Muller HK, Danner K, Singer, H. [The smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parenteral vaccination and behavior in organisms with a debilitated defense mechanism]. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene Erste Abteilung Originale Reihe B: Hygiene, Betriebshygiene, präventive Medizin*. 1978;167:375-90.

Michel, M.-L., M. Bourguine, H. Fontaine and S. Pol (2015). "Therapeutic vaccines in treating chronic hepatitis B: the end of the beginning or the beginning of the end?" *Medical microbiology and immunology* **204**(1): 121-129.

O'Hara, G. A., C. J. Duncan, K. J. Ewer, K. A. Collins, S. C. Elias, F. D. Halstead, A. L. Goodman, N. J. Edwards, A. Reyes-Sandoval, P. Bird, R. Rowland, S. H. Sheehy, I. D. Poulton, C. Hutchings, S. Todryk, L. Andrews, A. Folgori, E. Berrie, S. Moyle, A. Nicosia, S. Colloca, R. Cortese, L. Siani, A. M. Lawrie, S. C. Gilbert and A. V. Hill (2012). "Clinical assessment of a recombinant simian adenovirus ChAd63: a potent new vaccine vector." *J Infect Dis* **205**(5): 772-781.

Peruzzi, D., S. Dharmapuri, A. Cirillo, B. E. Bruni, A. Nicosia, R. Cortese, S. Colloca, G. Ciliberto, N. La Monica and L. Aurisicchio (2009). "A novel chimpanzee serotype based adenoviral vector as delivery tool for cancer vaccines." *Vaccine* **27**(9): 1293-1300.

- Phillips, S., S. Chokshi, A. Riva, A. Evans, R. Williams and N. V. Naoumov (2010). "CD8+ T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions." The journal of immunology **184**(1): 287-295.
- Ryu, C. J., P. Gripon, H. R. Park, S. S. Park, Y. K. Kim, C. Guguen-Guillouzo, O. J. Yoo and H. J. Hong (1997). In vitro neutralization of hepatitis B virus by monoclonal antibodies against the viral surface antigen. J Med Virol **52**(2): 226-233.
- Sheehy, S. H., C. J. Duncan, S. C. Elias, K. A. Collins, K. J. Ewer, A. J. Spencer, A. R. Williams, F. D. Halstead, S. E. Moretz, K. Miura, C. Epp, M. D. Dicks, I. D. Poulton, A. M. Lawrie, E. Berrie, S. Moyle, C. A. Long, S. Colloca, R. Cortese, S. C. Gilbert, A. Nicosia, A. V. Hill and S. J. Draper (2011). "Phase Ia clinical evaluation of the Plasmodium falciparum blood-stage antigen MSP1 in ChAd63 and MVA vaccine vectors." Mol Ther **19**(12): 2269-2276.
- Sheets, R. L., J. Stein, R. T. Bailer, R. A. Koup, C. Andrews, M. Nason, B. He, E. Koo, H. Trotter and C. Duffy (2008). "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." Journal of immunotoxicology **5**(3): 315-335.
- Stanton, R. J., B. P. McSharry, M. Armstrong, P. Tomasec and G. W. Wilkinson (2008). "Reengineering adenovirus vector systems to enable high-throughput analyses of gene function." Biotechniques **45**(6): 659-662, 664-658.
- Stellberger T, M Haase, P Guertler, I Stockmar, U Busch, A Baiker (2014) Characterization of Recombinant Vaccinia Viruses by MLPA Technology. Applied Biosafety **19**(3): 132-140.
- Stickl H, Hochstein-Mintzel V, Mayr A, Huber HC, Schafer H, Holzner A. [MVA vaccination against smallpox: clinical tests with an attenuated live vaccinia virus strain (MVA) (author's translation)]. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1974;99:2386-92.
- Stone, D., Y. Liu, D. Shayakhmetov, Z. Y. Li, S. Ni and A. Lieber (2007). "Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver." J Virol **81**(9): 4866-4871.
- Swadling, L., S. Capone, R. D. Antrobus, A. Brown, R. Richardson, E. W. Newell, J. Halliday, C. Kelly, D. Bowen, J. Fergusson, A. Kurioka, V. Ammendola, M. Del Sorbo, F. Grazioli, M. L. Esposito, L. Siani, C. Traboni, A. Hill, S. Colloca, M. Davis, A. Nicosia, R. Cortese, A. Folgori, P. Klenerman and E. Barnes (2014). "A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory." Sci Transl Med **6**(261): 261ra153.
- Swadling, L., J. Halliday, C. Kelly, A. Brown, S. Capone, M. A. Ansari, D. Bonsall, R. Richardson, F. Hartnell, J. Collier, V. Ammendola, M. Del Sorbo, A. Von Delft, C. Traboni, A. V. Hill, S. Colloca, A. Nicosia, R. Cortese, P. Klenerman, A. Folgori and E. Barnes (2016). "Highly-Immunogenic Virally-Vectored T-cell Vaccines Cannot Overcome Subversion of the T-cell Response by HCV during Chronic Infection." Vaccines (Basel) **4**(3).

Vandepapelière, P., G. K. Lau, G. Leroux-Roels, Y. Horsmans, E. Gane, T. Tawandee, M. I. bin Merican, K. M. Win, C. Trepo and G. Cooksley (2007). "Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine." Vaccine **25**(51): 8585-8597.

Verheust, C., M. Goossens, K. Pauwels and D. Breyer (2012). Biosafety aspects of modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vectors used for gene therapy or vaccination. Vaccine 30(16): 2623-2632.

Vitelli, A., M. R. Quirion, C. Y. Lo, J. A. Mispion, A. K. Grabowska, A. Pierantoni, V. Ammendola, G. E. Price, M. R. Soboleski, R. Cortese, S. Colloca, A. Nicosia and S. L. Epstein (2013). "Vaccination to conserved influenza antigens in mice using a novel Simian adenovirus vector, PanAd3, derived from the bonobo Pan paniscus." PLoS One **8**(3): e55435.

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, M. Broeker and R. Hennig (2002). "Immediate allergic reactions after vaccinations--a post-marketing surveillance review." Eur J Pediatr **161**(1): 21-25.