

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/22/11
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	4 de abril de 2022
d) Título del proyecto:	Estudio en fase 1/2a, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de varias formulaciones de vacunas basadas en RSV.preF en adultos de 60 años en adelante.
e) Período propuesto para la liberación:	Periodo de liberación Desde el 1 de agosto de 2022 al 1 de marzo de 2029

2. Notificador

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

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/> vector Ad26, vector recombinante no replicativo
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

La identidad de los OMGs es Ad26.RSV.preF y Ad26.RSV-B.preF2, vectores de adenovirus no replicativo. El vector Ad26 se deriva del grupo D del mastadenovirus humano, tipo 26 (género Mastadenoviridae).

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

Tras la administración del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) a los pacientes del estudio clínico, permanecerá epicromosómico en las células huésped, con lo cual se evita el riesgo de integración del ADN vírico en el genoma del huésped. Además, como el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) no es replicativo, no puede replicar su genoma y, por lo tanto, puede considerarse genéticamente estable y no se esperan alteraciones en el genoma.

Durante el proceso de producción, los lotes de cepas de vacunas candidatas se analizan y caracterizan exhaustivamente, lo que incluye un análisis de secuencias. Además, los lotes de vacunas candidatas se someten a análisis de secuencias.

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) se ha vuelto no replicativo al eliminar la región E1 del genoma del Ad26, necesaria para la replicación. También se ha eliminado una gran parte de la región E3, que favorece la supervivencia dentro de la célula huésped, con el fin de crear suficiente espacio en el genoma vírico para la inserción de antígenos extraños. Para obtener infección productiva y replicación durante la fabricación, la carencia de E1 se subsana con ingeniería sobre E1 (del Ad5) que complementa las estirpes celulares (Fallaux et al., 1998). Debido a la ausencia de cualquier superposición de secuencias de ADN entre el vector adenovírico Ad26 y la estirpe celular, se impide la formación de adenovirus replicativos (AR) que se confirma mediante una prueba de seguridad específica (prueba de AR). Los resultados de la prueba de AR notifican que «no se ha detectado AR» si la prueba cumple el criterio de aceptación de <1 AR/3 x 1010 pv. Este criterio de aceptación se basa en el documento de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) «Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) - Guidance for Industry» (Química, fabricación y controles [QFC] para aplicaciones de nuevos fármacos en investigación [NFI] de terapia génica humana - Directrices para la industria) (2020) y en la reunión número 30 del Comité Asesor de Modificadores de Respuesta Biológica (BRMAC) de la FDA (Adenovirus Titer Measurements and RCA levels [Mediciones de títulos de adenovirus y niveles de RCA], 2001).

4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país:	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/> para Ad26.RSV.preF	No <input checked="" type="checkbox"/> para Ad26.RSV-B.preF
---	---

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: ES, SE, DE
- Número de la notificación: B/ES/18/27 y B/ES/21/18, 5.1-2019-7051, 3668/01

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: Sudáfrica
- Número de la notificación: No disponible todavía.

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

En este estudio clínico, el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) se administrará en pacientes por vía intramuscular. El objetivo del estudio clínico es demostrar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el VRS en investigación cuando se administra en adultos mayores de 60 años. La vacuna contra el VRS en investigación incluye dos vectores clínicos Ad26 diferentes (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) que contienen organismos con material genético modificado. La administración se realiza en condiciones similares al uso confinado y durante y después de la administración de la vacuna no se espera ninguna liberación al medio ambiente.

Liberación

El perfil de biodistribución del vector Ad26 se ha evaluado en **estudios preclínicos** utilizando dos vacunas basadas en Ad26 diferentes. Estos datos mostraron que el vector Ad26 no se distribuía ampliamente después de la administración intramuscular (IM) en conejos. De hecho, el ADN del vector Ad26 se detectó principalmente en el lugar de la inyección, drenando los ganglios linfáticos y (en menor medida) en el bazo. Se observó eliminación del vector Ad26 de los tejidos. Estos datos confirman que el vector Ad26 no persiste ni se replica en los tejidos después de la vacunación. A pesar de las diferencias en los transgenes de antígeno codificados, ambos vectores Ad26 mostraron un patrón similar de biodistribución y eliminación cuando se administraron por vía IM en conejos.

La liberación del vector Ad26 también se ha evaluado en **estudios clínicos** de varias vacunas basadas en Ad26. Estos estudios de liberación muestran que el ADN del vector Ad26 se encuentra rara vez en los fluidos corporales secretados después de la vacunación y no se detectó ningún virus replicativo, lo que indica que el vector Ad26 no persiste ni se replica en los tejidos después de la vacunación.

En conclusión, la probabilidad de que el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) se excrete al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección (derrame en el lugar de la inyección), es insignificante,

teniendo en cuenta que:

- el ADN del vector solo se detecta con poca frecuencia y, si lo hace, solo se encuentra en niveles muy bajos y no contiene partículas de virus infecciosas.
- se considera que la posibilidad de liberación es independiente del inserto transgénico, ya que no afecta a la partícula del vector y, por lo tanto, no cambia el tropismo celular.
- se usarán las mismas vías (es decir, inyección intramuscular) y dosis (1×10^{11} pv o menos) de inoculación para la vacunación que se hayan utilizado en estudios de liberación previos.

Patogenicidad

El virus Ad26 modificado es incapaz de replicarse y, por lo tanto, no es patógeno y tiene una mínima probabilidad de colonizar en ecosistemas naturales. Si se expone al medio ambiente, es poco probable que sobreviva durante periodos de tiempo prolongados.

En lo que respecta a los seres humanos, el riesgo de infección con el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) es insignificante, ya que no se espera ninguna liberación procedente de los pacientes inyectados (véase más arriba). En caso de transmisión no intencionada a personas que trabajen con los OMGs, que entren en contacto o que se encuentren próximas a éstos, se espera que las consecuencias para las personas sean mínimas.

Persistencia o invasión

La probabilidad de que el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) se vuelva persistente e invasivo en hábitats naturales es mínima por los siguientes motivos: (1) El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) ha dado negativo en las pruebas de AR, (2) la probabilidad de que la función E1 que falta se complemente en los seres humanos es extremadamente baja y (3) los adenovirus carecen de la maquinaria para integrar activamente su genoma en los cromosomas del huésped.

En la situación teórica de que el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) recobrara la capacidad de replicarse de forma fiable, las consecuencias serían probablemente mínimas.

Transferencia horizontal de genes

La transferencia horizontal de genes es improbable y, debido a las características de la secuencia del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2), no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos porque no contiene ningún promotor procariótico, antibiótico u otro tipo de genes de resistencia que puedan mejorar o limitar su crecimiento.

Liberación no intencionada durante el transporte o la eliminación

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) se enviará a los

centros médicos en recipientes aptos y aislados. Las vacunas se suministrarán en viales sellados de una sola dosis, que se almacenarán en una ubicación segura fuera del alcance del personal no autorizado. Los pacientes de los estudios serán vacunados con el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) en los centros médicos en condiciones controladas. Se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto del personal y las superficies con el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2).

Todos los residuos resultantes de la manipulación del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) se eliminarán siguiendo los procedimientos habituales del centro para residuos infecciosos. En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de descontaminación y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente.

Teniendo en cuenta la información anterior, es poco probable que se produzca una dispersión del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) en el medio ambiente, por lo que su posible impacto ambiental resulta insignificante.

Cabe destacar que la autorización de comercialización de la UE para la vacuna muy similar OMG Zabdeno (Ad26.ZEBOV) se obtuvo el 1 de julio de 2020, y la autorización de comercialización condicional de la UE para la vacuna OMG similar para la COVID-19 de Janssen (Ad26.COVS-S) se ha obtenido el 11 de marzo. Ambas vacunas difieren del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2) únicamente en la secuencia de codificación del casete de expresión del transgén. El CHMP ha evaluado el riesgo ambiental de las vacunas y ha concluido que «el riesgo general para la salud humana y el medio ambiente en las condiciones de liberación propuestas es insignificante». No se consideró necesaria la inclusión de estrategias adicionales de gestión de riesgos por motivos de seguridad ambiental y de seguridad de los individuos que no son objeto de la investigación.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG: Ad26.RSV.preF ha sido liberado previamente en España en los estudios con número de notificación B/ES/18/27 y B/ES/21/18

1. Identificación del organismo receptor o parental

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

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Rowavirales, Adenoviridae</i>
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Mastadenovirus humano grupo D
iv) Subespecie: NA
v) Cepa: Tipo 26
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No aplicable
vii) Nombre vulgar: Mastadenovirus humano tipo 26 (Ad26)

3. Distribución geográfica del organismo

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

Suelo, en simbiosis radicales de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros, (especifíquense): Humanos	

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

5. a) Técnicas de detección

Los adenovirus Ad26 naturales replicativos se pueden detectar mediante cultivos de adenovirus en células MRC5 y A549, y también se puede utilizar un anticuerpo antihexón que muestra capacidad de reacción contra la proteína hexón del adenovirus Ad26. De forma alternativa, los virus Ad26 se pueden detectar mediante PCR utilizando secuencias generales de adenovirus o secuencias específicas de virus Ad26.

5. b) Técnicas de identificación

Los virus naturales Ad26 se identifican mediante PCR con secuencias específicas para el virus Ad26. También puede utilizarse la secuenciación del ADN para la identificación de los adenovirus.

6. ¿Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

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

En caso afirmativo, especifíquese: El adenovirus humano está clasificado como agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores expuestos a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). Un agente biológico del grupo 2 es aquel (1) que puede causar una enfermedad en el ser humano y puede suponer un peligro para los trabajadores, (2) siendo poco probable que se propague a la colectividad y (3) existiendo generalmente profilaxis o tratamiento eficaz (si fuera necesario).

Según la enfermedad leve del mastadenovirus humano 26 en humanos sanos y los resultados de estudios de toxicidad que demostraron la seguridad y la tolerabilidad de los vectores clínicos basados en Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad26.RSV-B.preF2), no se considera que los OMGs represente un riesgo para la salud humana.

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

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

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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 pueden transmitirse por contacto cercano, aerosoles y gotitas o por vía oral/fecal. Tras la exposición, generalmente causan una infección asintomática a pesar de la prueba virológica y serológica de infección, o son responsables de enfermedades respiratorias, gastrointestinales u oculares autolimitantes y leves en huéspedes inmunocompetentes. Son un patógeno pediátrico frecuente. En los pacientes con inmunidad debilitada, el adenovirus puede causar una enfermedad diseminada grave asociada a una mayor morbilidad y mortalidad.

Los adenovirus del grupo D se consideran menos patógenos que, por ejemplo, los adenovirus del grupo B o C, aunque solo se ha publicado un número limitado de estudios sobre las manifestaciones clínicas de Ad26.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

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

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

Véase el apartado anterior.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

Las consecuencias de una infección por adenovirus dependen de las especies animales y del tipo de células implicadas. El mastadenovirus tipo 26 está restringido a los seres humanos. Actualmente no se han descrito infecciones naturales en huéspedes no humanos.

9. Capacidad de supervivencia

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

- | | | |
|-------|--|--------------------------|
| i) | endosporas | <input type="checkbox"/> |
| ii) | quistes | <input type="checkbox"/> |
| iii) | esclerocios | <input type="checkbox"/> |
| iv) | esporas asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| v) | esporas sexuales (hongos) | <input type="checkbox"/> |
| vi) | huevos | <input type="checkbox"/> |
| vii) | pupas | <input type="checkbox"/> |
| viii) | larvas | <input type="checkbox"/> |
| ix) | otras (especifíquense) El adenovirus no forma estructuras que mejoren supervivencia o latencia | |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El virus Ad26 natural puede sobrevivir en aerosoles y agua. El tiempo de supervivencia depende de la humedad relativa, la temperatura y el tipo de superficie (Abad *et al.*, 1994). En condiciones ambientales normales, se espera que Ad26 pierda viabilidad en cuestión de días o semanas. Los adenovirus se inactivan fácilmente con distintos desinfectantes como, por ejemplo, Virkon S al 0,9 % (> 5 minutos de contacto), cloro al 0,2 %, ortoftalaldehído al 0,55 % y glutaraldehído al 2,4 % (p. ej., McCormick and Maheshwari, 2004; Rutala *et al.*, 2006, 2008; <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds3e-eng.php>; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/core-requirements-healthcare-settings-0>; https://www.epa.gov/sites/production/files/2021-02/documents/02-22-2021_list-g.pdf; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf?sequence=1). Además, los AdV se pueden inactivar con calor (p. ej., 56 °C durante 30 minutos, 60 °C durante 2 minutos o esterilización por autoclave [Agencia de Salud Pública de Canadá (Public Health Agency of Canada), 2014; Allard and Vantarakis, 2017; Gray and Erdman, 2018]).

10. a) Vías de diseminación

Los adenovirus pueden transmitirse por contacto cercano, aerosoles y gotitas o por vía oral/fecal.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

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

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

Cabe destacar que la autorización de comercialización de la UE para la vacuna OMG Zabdeno (Ad26.ZEBOV) muy similar se obtuvo el 1 de julio de 2020, y la autorización de comercialización condicional de la UE para la vacuna OMG para la COVID-19 de Janssen (Ad26.COVS-S) muy similar se ha obtenido el 11 de marzo. Ambas vacunas difieren del vector clínico Ad26 únicamente en la secuencia de codificación del casete de expresión del transgén. El CHMP ha evaluado el riesgo ambiental de las vacunas y ha concluido que «el riesgo general para la salud humana y el medio ambiente en las condiciones de liberación propuestas es insignificante». No se consideró necesaria la inclusión de estrategias adicionales de gestión de riesgos por motivos de seguridad ambiental y de seguridad de los individuos que no son objeto de la investigación.

C. Información sobre la modificación genética: Ad26.RSV.preF ha sido liberado previamente en España en los estudios con número de notificación B/ES/18/27 y B/ES/21/18

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Este vector clínico está destinado a su uso para la vacunación profiláctica contra la enfermedad del virus respiratorio sincitial (VRS). Para ello, se diseña una secuencia sintética basada en la proteína F estabilizada en la conformación prefusión derivada de los subtipos A (Ad26.RSV.preF) y B (Ad26.RSV-B.preF2) del VRS y se introduce en los vectores clínicos Ad26 no replicativos.

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

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

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector

plásmido

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector:

Para generar el vector clínico Ad26 no replicativo se utiliza un sistema de 2 plásmidos en el que un plásmido linealizado que contiene el casete de expresión del transgén y un plásmido linealizado que contiene el esqueleto de Ad26 modificado se cotransfectan en células complementarias (células PER.C6®). Después de la cotransfección en las células, la recombinación homóloga de ambos plásmidos formará el vector clínico Ad26.

O BIEN

Un plásmido de genoma único en el que se codifica la secuencia genética completa del vector clínico, incluido el transgén, se linealiza y transfecta en células complementarias (PERC6® TetR).

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se produce después de la transfección de las células, tras lo cual se realizan los pasos de purificación de la placa para garantizar la clonalidad del vector. El vector se amplifica aún más y se purifica un lote a pequeña escala que da lugar a la cepa de vacuna candidata. Los plásmidos están contruidos de tal manera que solo el vector del adenovirus y las secuencias transgénicas deseados están presentes en los vectores. No se han encontrado secuencias de plásmido bacteriano o genes de resistencia bacteriana en la secuencia de los vectores clínicos Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2).

c) Gama de organismos huéspedes del vector: Cepas de laboratorio de E. coli

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: genes de resistencia a ampicilina, kanamicina y neomicina.

Hay que tener en cuenta que los genes de resistencia antibiótica forman parte solamente del esqueleto del plásmido. Tras la recombinación en las células y el desarrollo de la vacuna del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) final no se detectó la presencia de ningún gen de resistencia antibiótica.

e) Fragmentos constituyentes del vector: El vector contiene un promotor vírico humano, el transgén y un poliA vírico.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) Transfección de plásmidos linealizados

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

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) alberga un casete de expresión transgénica en lugar de la delección de E1 en el extremo izquierdo del genoma del vector Ad26. El casete de expresión transgénica consta de un promotor vírico humano y una señal de poliadenilación vírica, y codifica una secuencia sintética de proteína F estabilizada en la conformación prefusión. La secuencia sintética del transgén se clonó en el plásmido mediante técnicas estándar de clonación molecular. El transgén codifica la proteína F estructural del VRS en una conformación prefusión. No se observó ningún tipo de efecto en las secuencias del vector debido a la inserción del transgén en el vector.

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

La secuencia sintética codifica una proteína F estabilizada en la conformación prefusión derivada del VRS (subtipo A o B). La expresión del transgén está controlada por un fuerte promotor vírico humano ubicuo. La señal de poliadenilación también se deriva de un virus. El promotor y la señal de poliadenilación son elementos de control genético de uso frecuente.

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

Un transgén sintético, que codifica la proteína F estabilizada en la conformación prefusión, se inserta en el genoma del vector adenovírico. Este transgén se expresa en la persona vacunada generando en ella una respuesta inmunitaria contra el VRS.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

Integrado en el genoma de ADN bicatenario en el ADN bicatenario del adenovirus, sustituyendo a la región E1. No hay integración de la inserción en el genoma de las personas vacunadas.

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante): Ad26.RSV.preF ha sido liberado previamente en España en los estudios con número de notificación B/ES/18/27 y B/ES/21/18

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Pneumoviridae</i>
ii) Familia (plantas): NA
iii) Género: Orthopneumovirus
iv) Especie: Virus respiratorio sincitial
v) Subespecie: VRS
vi) Cepa: NA
vii) Cultivar/línea de reproducción: No Aplicable
viii) Patovar: NA
ix) Nombre vulgar: VRS

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos	<input checked="" type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
En el contexto del VRS natural, el gen de la proteína F codifica una proteína vírica estructural. La proteína F de prefusión se seleccionó como transgén porque está altamente conservada y porque constituye un objetivo importante para el sistema inmunitario humoral y celular.		
El transgén codificado es una secuencia sintética. El transgén no influye en la capacidad de transducción de Ad26 y no cambia el espectro del huésped, el tropismo celular o la estabilidad ambiental del vector Ad26.		
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?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	
El VRS está clasificado como agente biológico del grupo 2 según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores expuestos a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE) (véase más arriba).	

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

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

Especifíquese:

Especificar: Los vectores clínicos Ad26 no pueden replicarse en células que no expresan la región adenoviral E1 y, por tanto, no se consideran patógenos. Esto fue confirmado además por la Agencia de Salud Pública de Canadá, así como por el Comité Central de Seguridad Biológica de Alemania (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit, ZKBS) que clasificó el Ad26.RSV.preF y determinó que este vector está clasificado como agente del Grupo de riesgo 1.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se considera genéticamente estable. La estabilidad genética se pone a prueba en las diferentes etapas del proceso de producción. En resumen, el vector clínico Ad26 purificado sobre placa se utilizó para producir lotes de cepas del virus. Los lotes de cepas del virus se analizan y caracterizan exhaustivamente, lo que incluye un análisis de secuencias (en comparación con la secuencia de referencia *in silico*). Los lotes de cepas del virus que contienen la secuencia correcta sirven como material de partida para la producción de cada lote de virus que, a su vez, también se somete al análisis de secuencias. Durante la fabricación se confirma la identidad del OMG para asegurarse de que el vector con el tipo e inserción correctos esté presente en el medicamento. La prueba de identidad del vector de adenovirus se realiza de acuerdo con la Ph. Eur. 5.14, EMA/CHMP/VWP/141697/2009 y la ICH Q6B

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

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

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

Seguridad

Se han autorizado dos vacunas Ad26 en la UE: Zabdeno (Ad26.ZEBOV; autorización de comercialización, 1 de julio de 2020) y la vacuna contra la COVID-19 de Janssen (Ad26.COVS-S; autorización de comercialización condicional, 11 de marzo de 2021). Desde el 4 de febrero de 2021, las vacunas basadas en Ad26 se han administrado a más de 200 000 pacientes en estudios en curso y finalizados sin que haya habido problemas de seguridad. Se han incluido como pacientes adultos mayores, niños pequeños y personas infectadas por el VIH e inmunocomprometidas.

En concreto, en el caso de Ad26.RSV.preF, los estudios en fase I y II mostraron que tenía un perfil de seguridad aceptable y que provocaba respuestas inmunitarias humorales y celulares sostenidas tras una única vacunación en adultos mayores (Williams *et al.*, 2020, Sadoff 2020).

Biodistribución y liberación

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) no se replica ni persiste en los tejidos después de la inyección IM como demuestran diversos estudios clínicos y preclínicos con vectores clínicos Ad26. La probabilidad de que los OMGs se liberen al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección (derrame en el lugar de la inyección), es insignificante.

Patogenicidad

El virus Ad26 modificado es incapaz de replicarse y, por lo tanto, no es patógeno y tiene una mínima probabilidad de colonizar en ecosistemas naturales.

En lo que respecta a los seres humanos, aparte de los vacunados, el riesgo de infección con el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) es insignificante, ya que no se espera ninguna liberación procedente de los pacientes inyectados (véase más arriba). Las consecuencias en caso de transmisión no intencionada a personas que trabajen con los OMGs, que entren en contacto con ellos o que se encuentran próximas a las zonas de su administración, se espera que sean mínimas.

Persistencia o invasión

La probabilidad de que el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se vuelva persistente e invasivo en hábitats naturales es mínima, ya que no es replicativo.

Transferencia horizontal de genes

La transferencia horizontal de genes es improbable y, debido a las características de la secuencia del vector clínico Ad26(Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2), no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos porque no contiene ningún promotor procariótico, antibiótico u otro tipo de genes de resistencia que puedan mejorar o limitar su crecimiento.

Recombinación

Los posibles recombinantes producto de la recombinación con adenovirus natural podrían no representar un mayor riesgo que una infección por la forma natural ya presente y dichos recombinantes podrían no propagarse en el cuerpo humano o al medio ambiente. No puede descartarse el caso poco probable de transcomplementación de la función faltante de E1 por otros virus (p. ej., PVH, VEB), aunque estaría limitada exclusivamente a las células coinfectadas transducidas, y solo puede surgir una versión del vector Ad26 no replicativa. Por tanto, no se producirá la propagación del vector.

Integración en el genoma

Se sabe que los vectores de adenovirus están presentes como estructuras episomales en las células transducidas y probablemente no presenten un riesgo de integración en el genoma del huésped. De conformidad con la directriz de la EMA sobre pruebas preclínicas para la transmisión inadvertida de la línea germinal de vectores de transferencia génica (EMEA/273974/2005), los vectores adenovirales se consideran vectores no integradores (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors_en.pdf).

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Para confirmar el subtipo de adenovirus del vector y del transgén se realiza una prueba de identificación de virus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En primer lugar, se extrae y se purifica el ADN del virus. El ADN purificado se utiliza entonces para la PCR con cebadores diseñados para amplificar específicamente el transgén, así como también las regiones específicas del adenovirus. Tras la amplificación, el tamaño del producto de la PCR se compara con las amplificaciones de control. La concordancia entre el tamaño del artículo en estudio y el control indica la identidad del virus.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Véase más arriba

F. Información sobre la liberación

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

Janssen Vaccines & Prevention B.V. está desarrollando una vacuna profiláctica contra el VRS para prevenir la enfermedad.

Las vacunas se administrarán mediante inyección intramuscular (IM) a los pacientes que participen en este estudio clínico fase 1/2A, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y la inmugenicidad de varias formulaciones de vacunas basadas en RSV.preF en adultos de 60 años en adelante.

Cada paciente del estudio clínico recibirá un máximo de 2 inyecciones de 1 ml de volumen del OMG (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2). La duración del estudio es de entre 1 y 5 años de duración dependiendo de la cohorte a la que el paciente sea asignado. Se prevé que se reclutarán un máximo de 1600 pacientes durante este estudio internacional multicéntrico.

Si bien la vacuna candidata aborda la necesidad de proteger la salud humana, no se esperan beneficios para el medio ambiente.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: No procede, el OMG no se libera en un hábitat natural.	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>H. Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)</p> <p>H. La Princesa (Madrid)</p> <p>H. Virgen de la Victoria (Málaga)</p> <p>H. HM Puerta del Sur (Madrid)</p> <p>Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2 se administrará en los centros médicos en condiciones controladas.</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²):</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²):</p> <p>No hay un tamaño específico para la liberación. Las vacunaciones se llevarán a cabo en salas de exploración específicas. No intervienen lugares ambientales fuera de las salas de exploración.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>La liberación principal es el momento en que la vacuna se administra al paciente. No se prevé ninguna liberación en lugares ambientales fuera de las salas de exploración. Las medidas de contención durante la administración del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) a los pacientes excluirán la liberación en el medio ambiente. Se utilizará un equipo de protección individual para evitar la exposición del personal sanitario involucrado en la administración del producto. Por tanto, la probabilidad de que se libere en la cercanía de biotopos importantes, áreas protegidas o depósitos de agua potable como posibles lugares que podrían verse afectados resultan insignificantes.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: NA</p>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

En el país notificado, el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.,RSV-B.preF2) se administrará a un máximo de 152 pacientes que recibirán cada uno una dosis máxima de 2×10^{12} pv del OMG (Ad26.RSV.preF/Ad2.,RSV-B.preF2). Por tanto, se calcula que se administrará en total un máximo de 152 viales durante este estudio.

b. Duración de la operación:

La vacunación de los pacientes mediante inyección intramuscular solo tardará unos minutos. El estudio durará aproximadamente entre 12 y 60 meses dependiendo de la cohorte a la que el paciente sea asignado.

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

En los centros médicos se tomarán las precauciones necesarias para evitar la exposición del personal y las superficies al vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2). Todos los residuos resultantes de la manipulación de los OMGs se eliminarán siguiendo los procedimientos del centro habituales para residuos infecciosos. En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente.

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

No procede: dado que el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se prepara para la administración y se administra a los pacientes en un entorno clínico, no se espera que se libere al medio ambiente.

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

La experiencia en seres humanos con los vectores clínicos Ad26 proviene de diversos estudios clínicos, incluidos estudios de vacunas contra el VRS.

Como se ha descrito anteriormente, no se espera que el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se replique o persista en los tejidos después de la inyección IM. La probabilidad de que los OMGs se excreten al medio ambiente en cantidades relevantes después de la administración, más allá de su posible presencia inicial en el lugar de la inyección (derrame en el lugar de la inyección) es insignificante.

Cabe destacar que se han autorizado dos vacunas de vectores Ad26 en la UE: Zabdeno (Ad26.ZEBOV; autorización de comercialización, 1 de julio de 2020) y la vacuna contra la COVID-19 de Janssen (Ad26.COVS-S; autorización de comercialización condicional, 11 de marzo de 2021). Ambas vacunas difieren de los vectores clínicos Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) únicamente en la

secuencia de codificación del casete de expresión del transgén. El CHMP^{1,2} ha evaluado el riesgo ambiental de estas vacunas y ha concluido que el riesgo general para la salud humana y el medio ambiente en las condiciones de liberación propuestas es insignificante.

¹ Informe de evaluación de Zabdeno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), EMA/323670/2020. 28 de mayo de 2020

² Informe de evaluación de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), EMA/158424/2021. 11 de marzo de 2021

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) inducirá una respuesta inmunitaria (respuestas humorales y celulares) en las personas vacunadas, pero no modificará las características de los receptores humanos. La respuesta inmunitaria inducida eliminará las células transducidas y, por lo tanto, también la presencia de los OMGs en el ser humano.
--

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

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se administrará en un entorno de un centro médico y no puede replicarse; por lo tanto, es muy poco probable que los OMGs entren en contacto con otros organismos o con el medio ambiente. Como además no pueden replicarse, el rasgo genético insertado no se puede transferir al medio ambiente en general.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

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

Especifíquese:

Tras la administración, el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) inducirá una respuesta inmunitaria (respuestas humorales y celulares) en las personas vacunadas, pero la respuesta inmunitaria inducida eliminará las células transducidas y, por lo tanto, también la presencia de los OMGs en el ser humano. Por lo tanto, no hay inducción de mayor competitividad o mayor invasividad.

Un caso teórico es que los OMGs transduzcan una célula que haya sido infectada con un adenovirus natural para formar un nuevo OMG recombinante que pueda propagarse por el medio ambiente. Los acontecimientos de recombinación son posibles, pero no probables. Los recombinantes resultantes podrían, sin embargo, no representar un mayor nivel de riesgo que una infección de tipo natural ya presente. Tales recombinantes podrían no propagarse en el cuerpo humano o en el entorno.

Otro caso teórico es la liberación en el entorno mediante la transcomplementación de las funciones eliminadas de E1 por proteínas víricas alternativas de otros virus. Los acontecimientos de transcomplementación son posibles, pero no probables. Los OMGs producido podrían potencialmente transducir células vecinas. No habrá una mayor propagación mientras las partículas producidas continúen siendo no replicativas en todas las demás células. Esto refuerza aún más el hecho de que el riesgo de liberación en el entorno por transcomplementación es insignificante.

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

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) se administrará a los pacientes en una sala de exploración específica. Se tomarán las precauciones necesarias para garantizar la contención y evitar la exposición del personal y las superficies. En el caso poco probable de liberación en el medio ambiente, no podrán generar una progenie infecciosa (véase más arriba).

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

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

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

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy poco probable, véase el apartado 7.3
b) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, véase el apartado 7.3
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy poco probable, los adenovirus se consideran virus no integradores debido a la incapacidad del virus de integrarse en los cromosomas del huésped.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No procede

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

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La función prevista del vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) es inducir una respuesta inmunitaria específica del VRS, que se medirá mediante la evaluación de las respuestas humorales y celulares frente al VRS. Además, se supervisará a los pacientes que participen en el estudio clínico con una evaluación clínica (p. ej., exploraciones físicas) y mediante los acontecimientos adversos.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se supervisarán los efectos en el ecosistema, dado que los OMGs no están presentes de forma natural en ningún ecosistema.

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

Es muy poco probable que la transferencia de material genético de los OMGs se transfiera a otros organismos (véase más arriba).

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede

5. Duración del seguimiento

No procede

6. Frecuencia del seguimiento

No procede

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las superficies de trabajo de las salas del centro médico utilizadas para preparar y administrar las vacunas deberán limpiarse y descontaminarse con un desinfectante convencional para adenovirus antes y después de la manipulación.

El lugar de la inyección puede cubrirse con un apósito.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los materiales en contacto con los OMGs deberán considerarse contaminados y todos los residuos (incluidos los viales de vacuna, agujas y jeringas) deberán depositarse en contenedores adecuados para residuos de riesgo biológico inmediatamente después de la administración de la vacuna.

Los materiales utilizados en el estudio serán destruidos por el centro médico

siguiendo los procedimientos del centro para eliminación de materiales de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Suponiendo que 152 pacientes recibirán el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.,RSV-B.preF2) en el país notificado, se prevé la utilización de un total máximo de 152 viales. Por lo tanto, se calcula que la cantidad de residuos de riesgo biológico serán 152 viales de vidrio, tapones, tapas y las agujas y jeringas previstas.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todo el equipo, los suministros (incluidos los guantes) y los recipientes que hayan estado en contacto con el vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) deberán manipularse y desecharse directamente en contenedores adecuados para residuos de riesgo biológico. Los objetos punzocortantes (ampollas, agujas, jeringas y viales usados) deberán desecharse en recipientes para objetos punzocortantes específicos.

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

El vector clínico Ad26 (Ad26.RSV.preF/Ad2.RSV-B.preF2) está diseñado para su uso en ensayos clínicos controlados en centros médicos competentes y en condiciones y con procedimientos de manipulación controlados.

En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de descontaminación y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente, limpiando todo el líquido restante con un material absorbente y desechándolo en contenedores a prueba de filtraciones para su eliminación de acuerdo con la normativa vigente de eliminación de residuos.

En caso de contacto con la piel, la piel afectada deberá desinfectarse y lavarse con abundante agua y jabón. Consultar a un médico.

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

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

Véase el apartado 10.1.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No procede.

[Empty box]

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

Se realizará un seguimiento de los pacientes que participen en el estudio clínico en busca de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG) de acuerdo con el protocolo clínico. El personal del centro junto con el promotor del estudio registrará y evaluarán cada AAG y se notificará a las autoridades sanitarias cuando corresponda. Los acontecimientos adversos se registrarán y se notificarán de acuerdo con los procedimientos detallados en el protocolo del estudio clínico. En caso de un efecto no deseado, este medicamento se suspenderá hasta que se evalúen los efectos en su totalidad y se tomen medidas para mitigar nuevos riesgos. Todas las zonas e instalaciones que se hubieran utilizado para administrar el producto se limpiarán y descontaminarán con agentes eficaces contra los adenovirus.