

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/19/08
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 19/06/2019
d) Título del proyecto: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en fase 3 para evaluar la eficacia de un régimen de vacuna heteróloga de Ad26.Mos4.HIV con gp140 del subtipo C y el mosaico gp140 como adyuvantes para prevenir la infección por VIH-1 entre hombres cisgénero y personas transgéneros que tienen sexo con hombres cisgénero y/o personas transgénero.
e) Período propuesto para la liberación: de 01/09/2019 a 01/01/2023

2. Notificador

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

3. Definición del OMG

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

- peces

- otro animal especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie):

Ad26.Mos4.HIV consta de cuatro vectores de adenovirus no replicativos: Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol, Ad26.Mos1.Env, y Ad26.Mos2S.Env. Los vectores Ad26.Mos4.HIV se derivan del grupo D del adenovirus humano, tipo 26 (género *Mastadenovirus*).

- c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: Los vectores Ad26 contenidos en el medicamento Ad26.Mos4.HIV son no replicativos, es decir, no son capaces de replicar su genoma; por lo tanto, se consideran genéticamente estables. Por estas razones, no se esperan alteraciones en su genoma.

La frecuencia esperada de reversión o pérdida de la modificación genética es baja; sin embargo, la posibilidad de mutación espontánea existe y queda mitigada por el siguiente enfoque [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Los vectores Ad26 purificados se utilizan en la producción de lotes de moléculas iniciales del virus. Los lotes de moléculas iniciales del virus se someten a pruebas exhaustivas y se clasifican, lo cual incluye análisis de secuencias y comparación con la secuencia teórica. Los lotes de moléculas iniciales del virus que contienen la secuencia correcta sirven como material de partida para la producción de cada lote de sustancia farmacéutica (SF). Los lotes de virus se someten a análisis de secuencias. Durante la producción de lotes de virus pueden producirse mutaciones. Por lo tanto, la estabilidad genética, tanto genotípica como fenotípica, fue evaluada en 5 pases de atenuación más allá del nivel utilizado para la producción de vacunas. La evaluación genotípica se llevó a cabo mediante la secuenciación completa del genoma por el método de Sanger y la reacción en cadena de la polimerasa para estabilidad transgénica (TGS-PCR, del inglés Transgene Stability Polymerase Chain Reaction). La evaluación de la expresión fenotípica de los transgenes, mediante inmunoelectrotransferencia, a lo largo de los pases de atenuación confirmó la estabilidad genética. El vector Ad26.RSV.preF se ha vuelto no replicativo al eliminar la región E1 del genoma del adenovirus tipo 26, que se requiere para la replicación. También se ha eliminado una gran parte de la región E3, que favorece la supervivencia dentro de la célula huésped, para crear suficiente espacio en el genoma vírico para la inserción de antígenos extraños [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Para infecciones productivas y replicación durante la producción, la ausencia de E1 se suplementa con la línea celular PER.C6® concebida para complementar la región E1 (de Ad5) [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Debido a la ausencia de secuencias de ADN superpuestas entre el vector adenoviral Ad26 y la línea celular PER.C6®, se evita la formación de adenovirus replicativos competentes (prueba de RCA, del inglés Replication-Competent Adenovirus). Esta ausencia de superposición de secuencias se consigue poniendo la región Ad5 E1 bajo el control de un promotor de fosfoglicerato-quinasa humana (hPGK, del inglés Phosphoglycerate kinase promoter) y una señal pA del virus de la hepatitis B (VHB) en PER.C6®, mientras que los transgenes son controlados por un promotor del citomegalovirus humano (CMV) y una señal pA del virus símico 40 (SV40). Se realizan pruebas de seguridad específicas para confirmar la ausencia de ARC en todos los lotes de cada una de las 4 sustancias farmacéuticas contenidas en Ad26.Mos4.HIV. Los resultados de la prueba de RCA se informan como «no se ha detectado RCA» si cumple con el criterio de aceptación de <1 RCA por 3×10^{10} partículas víricas (pv). Se exige la realización de esta prueba de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.14 y las directrices 2010 de la FDA. El criterio de aceptación de <1 RCA por 3×10^{10} pv se basa en las Directrices de la FDA para revisores y promotores: contenidos y revisión de información sobre química, manufactura y controles (QMC) para solicitudes de nuevos fármacos en investigación en terapia génica humana (IND), 2008. Según la Farmacopea Europea 5.14, los RCA se analizarán en los lotes finales. Sin embargo, como la SF solamente se diluye hasta el medicamento, se considera aceptable realizar pruebas de RCA a nivel

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 type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: Sudáfrica - Número de la notificación: 39.4(2/17/180), 39.4(2/17/181) y 39.4(4/17/182)	

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

En este estudio clínico de fase III se administrará Ad26.Mos4.HIV por vía intramuscular a varones no transexuales y personas transexuales que mantienen relaciones sexuales con varones no transexuales y/o personas transexuales, de ≥ 18 a ≤ 60 años de edad.

El perfil de biodistribución del vector Ad26 se ha evaluado en el conejo utilizando una vacuna basada en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus respiratorio sincicial (VRS); es decir Ad26.ENVA.01 [vector Ad26 que codifica una proteína de la envoltura del VIH tipo 1 subtipo A y Ad26.RSV.preF (vector Ad26 que codifica una proteína F de prefusión del virus respiratorio sincicial (VRS)], respectivamente.

En el estudio con la vacuna contra el VIH basada en Ad26, se administró placebo o Ad26.ENVA.01 a 5×10^{10} pv a conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW) mediante una sola inyección intramuscular (i.m.) en el músculo del muslo derecho. Se realizaron necropsias en 3 conejos/sexo en el grupo tratado con placebo y 5 conejos/sexo en el grupo tratado con Ad26.ENVA.01 en los días 11, 61 y 91 para obtener tejidos para el análisis de biodistribución. Se recogieron los siguientes tejidos: sangre, ovarios/testículos, hígado, timo, corazón, pulmón, riñón, bazo, ganglios linfáticos mesentéricos e ilíacos, médula ósea, cerebro, piel con tejido celular subcutáneo en el lugar de la inyección y músculo en el lugar de la inyección. Todos los tejidos obtenidos en los días 11, 61 y 91 fueron analizados para detectar la presencia del Ad26.ENVA.01 usando análisis de qPCR. [¡Error! No se encuentra

el origen de la referencia.]. El análisis del día 11 indicó que la vacuna Ad26.ENVA.01 se localizaba principalmente en el músculo del lugar de la inyección, los ganglios linfáticos drenantes (ilíacos) y el bazo. En los animales sacrificados el día 61, el ADN del vector Ad26 ya no se detectó en el bazo. En el día 91, la detección del vector se limitó a los ganglios linfáticos ilíacos o al músculo del lugar de la inyección en 2 de cada 10 animales tratados y fue inferior al límite de detección en todos los demás tejidos examinados.

En el estudio con la vacuna contra el VRS basada en Ad26, se administró placebo o Ad26.RSV.preF (con o sin proteína F del VRS) a 1×10^{11} pv mediante una única inyección i.m. en el muslo derecho. Se obtuvieron tejidos para análisis por qPCR en 3 conejos/sexo en el grupo tratado con placebo y 5 conejos/sexo en los grupos tratados con Ad26.RSV.preF en los días 11, 90, 120 y 180. Se recogieron los siguientes tejidos: sangre, ovarios/testículos, hígado, timo, corazón, pulmón, riñón, bazo, ganglios linfáticos mesentéricos, ilíacos y poplíteos, médula ósea, cerebro, piel con tejido celular subcutáneo en el lugar de la inyección y músculo en el lugar de la inyección) [**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**].

El día 11, se detectó el ADN del vector Ad26.RSV.preF principalmente en la piel en el lugar de la inyección, el bazo y los ganglios linfáticos ilíacos y poplíteos. El día 90, solo la piel en el lugar de la inyección y el ganglio linfático ilíaco resultaron positivos, pero con una incidencia reducida, así como una menor cantidad máxima de ADN del vector que el día 11. En los animales sacrificados el día 120, solamente en unos pocos animales hubo resultado positivo en el ganglio linfático ilíaco. El día 180, el ADN del vector Ad26.RSV.preF únicamente se detectó en el ganglio linfático ilíaco, con un número bajo de copias del vector, cercano al límite inferior de cuantificación (LOD, del inglés Limit of detection) del ensayo.

En conjunto, los datos de ambos estudios demuestran una biodistribución limitada e indican una eliminación significativa a lo largo del tiempo del vector Ad26 después de la inyección i.m., lo que indica que el vector Ad26 no persiste ni se replica en los tejidos después de la vacunación. Además, ambos vectores Ad26 muestran un perfil de biodistribución en gran medida comparable, a pesar de portar insertos de transgenes diferentes.

En este contexto, se observa que el vector Ad26 utilizado para Ad26.ENVA.01, Ad26.RSV.preF y Ad26.Mos4.HIV es idéntico, por lo que la única diferencia entre los vectores es el transgén. Los adenovirus son virus sin envoltura cuya entrada, y por lo tanto cuyo tropismo, se dicta a través de las interacciones de las proteínas estructurales de la cápside (principalmente la fibra y la base de pentona) con receptores celulares específicos. [**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. El transgén mismo (que se inserta en el sitio del vector en el que se ubicaba el gen E1 anteriormente) no está involucrado en la formación o la composición de la cápside del vector Ad26. Por lo tanto, los diferentes insertos de transgenes no afectarán a la estructura proteica ni a la composición de la cápside del vector Ad26. Por lo tanto, con el apoyo de los datos descritos anteriormente, la distribución de cada vector Ad26 específico utilizado se considera independiente del fragmento de transgén y, por lo tanto, el perfil de biodistribución observado para Ad26.ENVA.01 y Ad26.RSV.preF se considera predictivo para Ad26.Mos4.HIV cuando se administra por la misma vía (intramuscular) de administración. Esto está en consonancia con un estudio de Sheets y cols., que concluyó que el perfil de biodistribución de los vectores Ad5 y Ad35 era congruente, independientemente de

las diferencias en las inserciones de transgenes. [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].

Con este fin, no se consideró necesario y no se ha llevado a cabo un estudio dedicado a la biodistribución con Ad26.Mos4.HIV. Esta posición también está alineada con una declaración en la Guía de la FDA para la Industria (Consideraciones para vacunas de ADN plasmídico para indicaciones de enfermedades infecciosas; noviembre de 2007) que los estudios de biodistribución pueden suspenderse para las vacunas de ADN producidas al insertar un gen nuevo en un vector plásmido previamente documentado que tiene un perfil de biodistribución aceptable.

Los datos de excreción con las vacunas basadas en el vector Ad26 están disponibles en los estudios clínicos IPCAVD001 e IPCAVD004, que utilizan Ad26.ENVA.01 en una dosis de hasta 1×10^{11} pv administrada por vía i.m. [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. Se analizaron muestras de orina, garganta y bucofaringe. Se realizaron cultivos de adenovirus para detectar adenovirus naturales infecciosos, y todas las muestras fueron negativas. En un reciente estudio clínico de fase II (VAC52150EBL2001) realizado en Francia, se analizó la excreción de adenovirus replicativos y del ADN de vectores mediante un ensayo cuantitativo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (qPCR). En este estudio, se administró por vía i.m. una vacuna contra el ébola que emplea como vector un adenovirus tipo 26 (Ad26.ZEBOV) en una dosis de 5×10^{10} pv. En todos los momentos del estudio, el nivel de ADN del vector Ad26.ZEBOV en las muestras nasales y de orina estuvo por debajo del límite inferior de detección para todas las muestras (datos no publicados). De este modo, estos estudios no detectaron la liberación de adenovirus replicativos ni de ADN de los vectores de la vacuna. Dado que los transgenes expresados no modifican las propiedades biológicas del vector Ad26 no replicativo, se espera que estos resultados puedan extrapolarse al Ad26.Mos4.HIV.

La probabilidad de que el Ad26.Mos4.HIV se convierta en persistente e invasivo en hábitats naturales es mínima por las siguientes razones: a) los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV han sido sometidos a pruebas de RCA con resultado negativo y b) la probabilidad de que la función E1 faltante se complemente en humanos es extremadamente baja. En la situación teórica de que cualquiera de los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV adquiriera la capacidad de replicarse, las consecuencias serían probablemente mínimas.

Dado que el virus modificado es no replicativo, es menos patógeno que el Ad26 presente en la naturaleza y existe una mínima capacidad de colonización en los ecosistemas naturales. Si se expone al medio ambiente, se espera que sobreviva como adenovirus natural. Los adenovirus son muy estables en el medio ambiente y persisten de 7 días a 3 meses en superficies inanimadas secas [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. También pueden sobrevivir durante semanas en el agua corriente, las aguas residuales y el agua de mar [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].

La transferencia horizontal de genes es poco probable. Debido a las características de la secuencia de los vectores Ad26.Mos4.HIV no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos, ya que no contienen ningún promotor procariótico, antibiótico u otro tipo de genes de resistencia que

puedan mejorar o limitar su crecimiento.

En caso de transmisión no intencionada a personas que trabajan con Ad26.Mos4.HIV, que están en contacto con este o que se encuentran próximas a las zonas de su administración, se espera que las consecuencias para las personas sean mínimas.

El Ad26.Mos4.HIV se enviará en recipientes aptos y aislados a los centros clínicos. Las vacunas se suministrarán en viales de dosis única sellados, que se almacenarán en una ubicación segura fuera del alcance del personal no autorizado. Las personas que participan en el ensayo serán vacunadas con Ad26.Mos4.HIV en los centros médicos bajo condiciones controladas. Se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto del personal y las superficies con Ad26.Mos4.HIV. Todos los residuos resultantes de la manipulación de Ad26.Mos4.HIV se tratarán de acuerdo con el procedimiento habitual del hospital 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. Por lo tanto, la única liberación potencial es hacia el participante que haya recibido Ad26.Mos4.HIV.

Teniendo en cuenta la información anterior, es poco probable que se produzca una dispersión biológica de Ad26.Mos4.HIV en el medio ambiente, por lo que su impacto ambiental resulta insignificante.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

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

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Adenoviridae
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Adenovirus, grupo D
iv) Subespecie: N/A
v) Cepa: tipo 26
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/A
vii) Nombre vulgar: Adenovirus humano tipo 26 (Ad26)

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input checked="" type="checkbox"/>

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

i) Sí

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

El adenovirus tipo 26 salvaje es un adenovirus humano del grupo D que rara vez causa enfermedades en humanos. El adenovirus del grupo D se considera menos patógeno que, por ejemplo, los adenovirus del grupo B o C, ya que rara vez causa enfermedades en hospedadores inmunocompetentes aparte de la conjuntivitis. Los adenovirus son prevalentes en todo el mundo y están presentes durante todo el año, especialmente a finales del invierno y principios de la primavera. Se observaron títulos de bajos a moderados de anticuerpos neutralizantes específicos de Ad26 en el África subsahariana, Tailandia y Brasil, entre otras regiones [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. El Ad26 es un patógeno humano poco común y sus hospedadores naturales son los seres humanos, independientes del ecosistema. Cabe suponer que el Ad26 natural también circula entre los seres humanos en España, aunque con una prevalencia menor.

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

En España, el país de la notificación, se espera una baja seroprevalencia del virus Ad26 en humanos [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**].

Sí

No

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

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

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

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: N/A

5. a) Técnicas de detección

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

5. b) Técnicas de identificación

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

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

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

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) [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Un agente biológico del grupo 2 es aquel que puede causar una enfermedad en el hombre y puede suponer un peligro para los trabajadores, siendo poco probable que se propague a la colectividad y existiendo generalmente profilaxis o tratamiento eficaz.

Basándonos en la enfermedad leve del adenovirus humano 26 en humanos sanos y en los resultados de estudios de seguridad no clínicos, que muestran que las vacunas basadas en vectores Ad26 no replicativos son seguras y bien toleradas, no se considera que el Ad26.Mos4.HIV represente un riesgo para la salud humana. Se llevó a cabo la manipulación y producción en la estirpe celular PER.C6® con nivel de bioseguridad NBS-2.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	
animales	<input type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	
b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.		
<p>Los adenovirus se incluyen en el grupo 2 según la Directiva 2000/54/CE debido a su escaso grado de patogenicidad. El adenovirus 26 salvaje es adenovirus humano del grupo D que rara vez causa enfermedades en humanos. Los adenovirus del grupo D se consideran menos patógenos que, por ejemplo, los adenovirus del grupo B o C, ya que rara vez causan enfermedades en huéspedes inmunocompetentes aparte de la conjuntivitis. El grupo D de adenovirus se asocia normalmente con síntomas como la diarrea en pacientes con SIDA. Normalmente, el virus ingresa a las vías respiratorias o a los ojos a través de los aerosoles producidos por las personas infectadas. En general, el adenovirus de tipo 26 salvaje puede causar infecciones gastrointestinales, conjuntivitis moderada y rinitis muy leve, aunque raramente se describe como un patógeno humano en infecciones naturales. La mayoría de las infecciones son de naturaleza leve y autolimitadas. Los adenovirus normalmente no están integrados en el genoma de las células huésped y no sobreviven en los tejidos linfoides. Los adenovirus se transmiten de persona a persona por ruta fecal-oral, gotitas de la respiración, contacto entre manos y ojos, y vía sexual. Los adenovirus pueden infectar células de mamíferos, pero no otras células. Las infecciones por Ad26 se limitan a los seres humanos.</p>		

8. Información sobre reproducción

<p>a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:</p> <p>Los adenovirus dependen de las células hospedadoras para replicarse y producir progenie. El ciclo de vida de los adenovirus (generalmente <2 días) comienza con la unión de la partícula vírica a través del nudo cromosómico de la fibra viral a los receptores de la superficie celular, en la mayoría de los adenovirus el receptor de virus de Coxsackie B y adenovirus (CAR). Se ha notificado que Ad26 utiliza CD46 como receptor celular primario [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.], aunque los informes más recientes indicaban solo una interacción limitada entre Ad26 y CD46 e incluso mostraban evidencias de la intervención de las integrinas de $\alpha\beta 3$ en la transducción eficiente de las células epiteliales, lo que sugiere que el uso de los receptores podría ser dependiente del tipo de célula [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].</p>
--

Después de otros acontecimientos de reconocimiento y unión específicos, incluidas las integrinas del hospedador y las proteínas víricas de la pentona, el virus se incorpora a la célula por endocitosis [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Un estudio reciente demostró que el ácido siálico es el principal receptor de entrada utilizado por el Ad26 [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. La partícula del virus se escapa del endosoma y el ADN vírico se libera en el núcleo de la célula hospedadora [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Allí se transcriben los genes tempranos y tardíos [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Los productos génicos tempranos son proteínas reguladoras que permiten una replicación eficiente del ADN vírico, activan otras proteínas víricas y garantizan la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Tras la replicación del ADN, se transcribe ese código a los genes tardíos 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: Ver el apartado 8 (a)

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 adenovirus tipo 26 es exclusivo de los seres humanos

9. Capacidad de supervivencia

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

- i) endosporas
- ii) quistes
- iii) esclerocios
- iv) esporas asexuales(hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otras (especifíquense)

Los adenovirus no forman estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

El virus Ad26 salvaje puede sobrevivir en aerosoles y agua. La estabilidad disminuye considerablemente a medida que aumenta la temperatura. En condiciones ambientales normales, se espera que Ad26 pierda viabilidad en cuestión de días o semanas. Los adenovirus son resistentes a los desinfectantes lipídicos, pero son susceptibles a una serie de desinfectantes activos contra virus no encapsulados. Pueden ser inactivados por contacto con formaldehído y cloro durante 1 minuto, o por contacto durante 2 minutos con geles para manos a base de alcohol [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].

10. a) Vías de diseminación

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

10. b) Factores que afectan a la diseminación

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

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

N/A

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El adenovirus tipo 26 (Ad26) se hizo no replicativo al eliminarse la región 1 temprana ($\Delta E1$).

Se eliminó parcialmente la región 3 temprana para dejar suficiente espacio en el genoma para el casete de expresión transgénica ($\Delta E3$). Se eligió la eliminación parcial del E3, ya que contiene genes inmunomoduladores que promueven la persistencia dentro de la célula hospedadora.

El marco de lectura abierto (MLA) 6 de E4 de Ad26 se cambió por los del

adenovirus tipo 5 (Ad5) para permitir la producción de vectores Ad26 no replicativos en E1 de Ad5 complementando las estirpes celulares, es decir, PER.C6®.

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

La secuencia sintética de los transgenes del VIH se introdujo en el casete de expresión transgénica de los vectores del adenovirus tipo 26 no replicativos [Δ Región temprana 1/Región temprana 3 (E1/E3)].

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

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

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

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

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/> Plásmido pAdapt26 que alberga los transgenes del VIH
bacteriófago	<input checked="" type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/> Cósmido de Ad26
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector:

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

El pAdapt26, que alberga uno de los casetes de expresión de transgenes del VIH y el cósmido de Ad26 fueron linealizados y co-transformados en la estirpe celular de producción PER.C6®. La recombinación homóloga da como resultado la formación del vector no replicativo. El plásmido y el cósmido están contruidos de tal manera que solo el vector del adenovirus y las secuencias transgénicas deseados están presentes en los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV. No se encontraron secuencias de plásmido o cósmido o genes de resistencia bacteriana en la secuencia de los vectores de la vacuna Ad26.Mos4.HIV

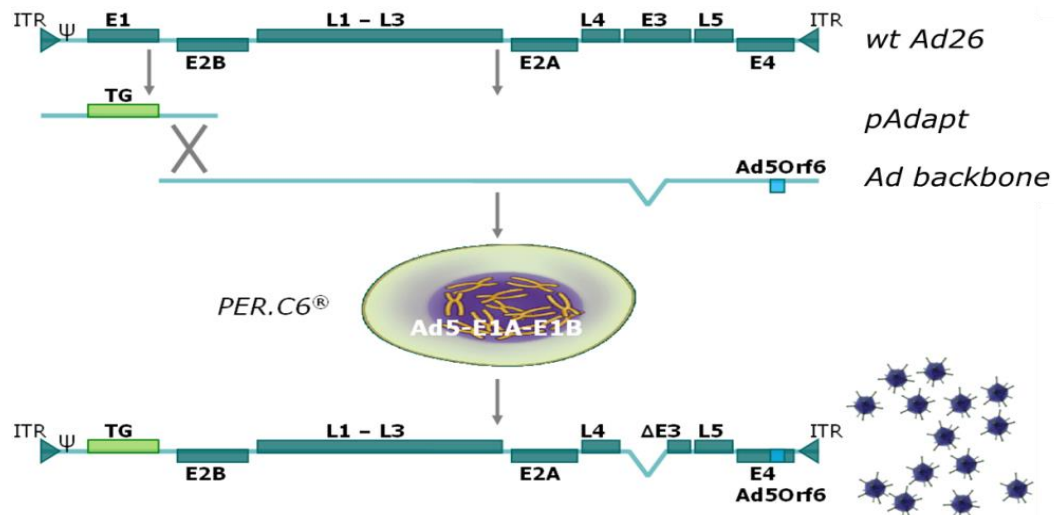


Figure:1 Generation of E1/E3 Deleted Recombinant Ad26 Vectors on PER.C6® Using the pAdapt® Vector System.

TG = transgene, either Mos1.Gag-Pol, Mos1.Env, Mos2.Gag-Pol, or Mos2S.Env, ITR = Inverted terminal repeat, E1, E2B, E2A, E3, E4 = Adenovirus early genes, L1-L5 = Adenovirus late genes, Ad5orf6 = Ad5 E4 orf6, supports replication of rAd26 on Ad5-E1 complementing cell lines.

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:

pAdapt26: Gen de resistencia a ampicilina

Cósmido de Ad26: Genes de resistencia a kanamicina y ampicilina

Tenga en cuenta que los genes de resistencia a los antibióticos forman parte solamente del esqueleto del plásmido y el cósmido. Tras la recombinación en PER.C6® y la generación de los vectores finales de la vacuna contenidos en Ad26.Mos4.HIV, no hay presencia de ningún gen de resistencia a los antibióticos.

e) Fragmentos constituyentes del vector

pAdapt26.Mos1.Gag-Pol, pAdapt26.Mos2.Gag-Pol, pAdapt26.Mos1.Env o pAdapt26.Mos2S.Env contienen la parte izquierda del genoma que abarca desde la ITR izquierda hasta el nucleótido 5.913 que comprende pIX y IV a2.

El cósmido Ad26 contiene la región de superposición que comprende pIX y IV a2 y las secciones restantes del extremo derecho del genoma de Ad26 en las que el gen Ad26 E3 ha sido parcialmente eliminado y el marco de lectura abierto 6 de Ad26 E4 ha sido intercambiado por los del adenovirus tipo 5 (Ad5).

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

Cotransfección de pAdapt26.Mos1.Gag-Pol, pAdapt26.Mos2.Gag-Pol, pAdapt26.Mos1.Env o pAdapt26.Mos2S.Env y el cósmido de Ad26 linearizados.

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

Los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV albergan 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 del transgén consiste en un promotor temprano inmediato de citomegalovirus humano y una secuencia de poliadenilación derivada de un virus símico y codifica una secuencia del transgén de VIH sintética. La secuencia sintética del transgén se clonó en el plásmido adaptador pAdapt26 mediante técnicas de clonación molecular. El transgén del VIH codifica una proteína del VIH. No se encontró ningún tipo de efecto en las secuencias del vector debido a la inserción de transgenes en el vector. No se crearon marcos de lectura abiertos adicionales.

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

La base para la generación de la vacuna Ad26.Mos4.HIV son los genes que codifican Gag, Pol y Env del VIH-1. Se construyó un conjunto de 2 proteínas Gag-Pol y 2 proteínas Env del mosaico para proporcionar una cobertura óptima de las secuencias del VIH 1 del Grupo M en la base de datos de Los Álamos de secuencias de VIH-1. Este conjunto de proteínas de mosaico se ensambló informáticamente a partir de fragmentos derivados de secuencias naturales mediante un método de optimización computacional. La expresión de los transgenes del VIH está controlada por un fuerte promotor ubicuo derivado del citomegalovirus humano. La señal de poliadenilación se deriva del virus símico 40. El promotor y la secuencia 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 uno de los transgenes del VIH, se inserta en el genoma del vector adenovírico. Este transgén se expresa en la persona vacunada generando en ella una respuesta inmunitaria contra el VIH. La región E1 de Ad26 se reemplaza por un casete de expresión del transgén, en el cual el transgén se encuentra bajo control de un promotor de CMV humano, seguido por una secuencia de poliadenilación de SV40 para garantizar la expresión de los transgenes tras la administración por vía intramuscular de una vacuna.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): Integrado en el genoma de ADN bicatenario del adenovirus, sustituyendo a la región E1. No habrá integración de la inserción en el genoma de los individuos vacunados.

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Ortevirales
ii) Familia (plantas): Retroviridae
iii) Género: Lentivirus
iv) Especie: Virus de la inmunodeficiencia humana
v) Subespecie: N/A
vi) Cepa: tipo 1
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/A
viii) Patovar: N/A
ix) Nombre vulgar: VIH-1

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

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

En caso afirmativo, especifíquese	
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos <input checked="" type="checkbox"/>
	animales <input type="checkbox"/>
	plantas <input type="checkbox"/>
	otros <input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:	
<p>La base para la generación de la vacuna Ad26.Mos4.HIV son los genes que codifican las proteínas Gag, Pol y Env del VIH-1. Los genes Gag y Pol codifican las poliproteínas Gag y Pol respectivamente. En el VIH salvaje, estas poliproteínas son divididas en varias proteínas estructurales internas (Gag) o varias enzimas (Pol) por la proteasa vírica, durante la maduración. Esta proteasa del virus está codificada por el gen Pol del VIH-1, sin embargo, en los vectores de la vacuna Gag-Pol el gen de la proteasa ha sido eliminado del gen Pol, para impedir que las proteínas de Gag-Pol, se dividan en proteínas independientes y funcionales. Como medida de precaución adicional, la transcriptasa/integrasa inversa se ha mutado.</p> <p>El gen Env codifica las 2 glucoproteínas de la envuelta, gp41 y gp120, que juntas forman la proteína de la envuelta vírica, que en el VIH salvaje puede desencadenar la fusión de la membrana.</p> <p>Las proteínas del VIH no forman parte de la cápside del vector y, por lo tanto, no influyen en la capacidad de transducción de Ad26, y no cambian el espectro del hospedador, el tropismo celular o la estabilidad ambiental del vector Ad26.</p>	

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

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

En caso afirmativo, especifíquese:

En relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente, el VIH está clasificado como agente biológico del grupo 3 con arreglo a normas comunitarias como la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. El VIH también se clasifica como grupo 3(**) en la Directiva 2000/54/CE [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. De conformidad con la Directiva 2000/54/CE, nota introductoria 8, «Algunos agentes biológicos clasificados en el grupo 3 e indicados en la adjunta lista con dos asteriscos pueden presentar un riesgo de infección limitado para los trabajadores debido a que normalmente no son infecciosos a través del aire. Los Estados miembros evaluarán las medidas de contención aplicables a determinados agentes biológicos habida cuenta de la naturaleza de las actividades específicas en cuestión y de la cantidad del agente biológico de que se trate, a fin de determinar si en circunstancias particulares se puede prescindir de algunas medidas».

Las secuencias sintéticas utilizadas para el Ad26.Mos4.HIV son solamente una parte del genoma del VIH, y por sí solas no pueden producir partículas de virus. Por lo tanto, la clasificación no es aplicable a estas secuencias.

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese

Se espera que la capacidad de supervivencia o estabilidad de Ad26.Mos4.HIV sea similar a la del virus Ad26 natural. Los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV son, sin embargo, no replicativos.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV son no replicativos.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>Especifíquese:</p> <p>La replicación del adenovirus salvaje es un proceso eficiente y el virus de la progenie puede producirse en menos de 2 días, mientras que los vectores contenidos en el Ad26.Mos4.HIV no pueden replicarse en las células que no expresan la región adenoviral E1 y su diseminación es limitada, a diferencia del virus natural. La propagación queda restringida a los participantes que reciben el Ad26.Mos4.HIV en el estudio clínico.</p>		
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p>		
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
<p>Especifíquese:</p> <p>Ad26.Mos4.HIV no puede replicarse en células que no expresan la región adenoviral E1 y, por tanto, no se considera patógeno.</p>		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Ad26.Mos4.HIV se considera genéticamente estable. La estabilidad genética se pone a prueba en las diferentes etapas del proceso de producción. Los vectores purificados sobre placa se utilizan en la producción de lotes de moléculas iniciales del virus. Los lotes de moléculas iniciales del virus se someten a pruebas exhaustivas y se clasifican, lo cual incluye el análisis de secuencias (en comparación con las secuencias teóricas). Los lotes de moléculas iniciales del virus que contienen la secuencia correcta sirven como material de partida para la producción de cada lote de virus. Los lotes de virus se someten a análisis de secuencias. Durante la fabricación de Ad26.Mos4.HIV se confirma la identidad para asegurarse de que los vectores con el tipo e inserción correctos estén presentes en el medicamento. La prueba de identidad del vector del adenovirus debe realizarse de acuerdo a la Farmacopea Europea 5.14, EMA/CHMP/VWP/141697/2009, e 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"/>
<p>En caso afirmativo:</p>		
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

En general, los adenovirus causan infecciones leves de las vías respiratorias que son autolimitantes y generalmente asintomáticas a pesar de la prueba virológica y serológica de la infección. El genoma adenovírico permanece epicromosómico, evitándose así el riesgo de integración del ADN vírico en el genoma hospedador tras la infección de las células hospedadoras. [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. No se ha observado infección latente de humanos por Ad26.

Específicamente, para Ad26 solo se ha notificado un número limitado de estudios. Estos estudios describen infecciones gastrointestinales e infecciones oculares que pueden ser causadas por el virus Ad26 salvaje. A continuación, se detallan la historia del aislamiento del Ad26 salvaje y los estudios que describen el Ad26 salvaje como la causa de una enfermedad.

En 1956 se aisló el virus adenovirus tipo 26 salvaje a partir de una muestra anal de un bebé varón de 9 meses de edad [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. Como se describe en este estudio, en total se obtuvieron 4 cepas víricas diferentes aisladas de diferentes niños a partir de hisopos anales y de garganta. Algunos de los niños que proporcionaron las 4 cepas aisladas mostraron una enfermedad de escasa importancia; sin embargo, ninguno de los casos pudo asociarse etiológicamente con las cepas aisladas de adenovirus. Por lo tanto, el virus Ad26 salvaje puede presumiblemente causar infecciones intestinales asintomáticas o leves autolimitantes.

En un estudio de provocación en humanos, Kasel y cols. notificaron infecciones sintomáticas por Ad26 salvaje en sujetos humanos tras la inoculación en el saco conjuntival o por vía intranasal. [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. Los sujetos inoculados en el saco conjuntival desarrollaron una conjuntivitis moderada pero autolimitada, con aislamientos de virus positivos en el ojo en la primera semana después de la infección, pero no después. Los síntomas fueron más leves en presencia de anticuerpos Ad26 preexistentes. Los sujetos que fueron inoculados por vía intranasal desarrollaron rinitis apenas perceptible, sin síntomas o signos asociados. No se produjo enfermedad ocular después de la inoculación nasal. No se estudió la excreción tras la inoculación intranasal.

El virus de adenovirus tipo 26 se aisló del recto de sujetos que se inocularon en el saco conjuntival hasta 48 días después de la inoculación inicial, aunque sin causar ninguna enfermedad gastrointestinal o sistémica. El aislamiento prolongado del virus del tracto gastrointestinal podría indicar una infección de células en el tubo gastrointestinal, en consonancia con el primer aislamiento de Ad26 natural de una muestra anal.

En casos muy raros, los adenovirus pueden causar meningoencefalitis. En un estudio realizado por Dubberke y cols. se informa de un caso excepcional en el que se descubrió que la infección por Ad26 salvaje era la causa de la meningoencefalitis aguda en un paciente inmunodeprimido con un tumor cerebral grave y antecedentes de irradiación [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].

El Ad26 se asoció con diarrea en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). [**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**].

La vacuna Ad26.Mos4.HIV está siendo evaluada actualmente en estudios en curso, tal como se describe en el apartado F 6, hasta la fecha, no se han revelado problemas de seguridad durante los estudios clínicos.

Se han realizado extensos estudios preclínicos con vacunas vectorizadas de Ad26 utilizando diversos insertos de genes del VIH y que no son del VIH y Ad26.Mos4.HIV de manera específica, incluidos estudios de inmunogenia, eficacia y toxicidad en preparación para la realización de ensayos clínicos. En cuanto a la toxicología, tanto la vacuna trivalente Ad26.Mos.HIV (que comprende Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol y Ad26.Mos1.Env) como la vacuna cuadrivalente Ad26.Mos4.HIV han sido probadas en estudios toxicológicos de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio (BPL) en conejos. Se realizó un estudio de toxicidad i.m. de 4 ciclos en conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW) con combinaciones potenciadoras de Ad26.Mos.HIV, Vaccinia Ankara modificada (MVA)-mosaico y PF gp140 de subtipo C/fosfato de aluminio (adyuvante). Las diferentes pautas de administración fueron bien toleradas cuando se administraron una vez cada 3 semanas hasta las 9 semanas (es decir, 4 inyecciones). Se realizó un estudio de toxicidad i.m. de 9 semanas en conejos NZW con combinaciones potenciadoras de Ad26.Mos4.HIV, y gp140 de subtipo C y gp140 mosaico con fosfato de aluminio. En este estudio, las diferentes pautas de administración sometidas a prueba fueron bien toleradas cuando se administraron una vez cada 3 semanas hasta las 9 semanas (es decir, 4 inyecciones). En general, tanto Ad26.Mos.HIV como Ad26.Mos.Mos.4.HIV fueron bien tolerados en los estudios toxicológicos realizados. Se consideró que todos los efectos relacionados con la vacuna que se observaron reflejaban una respuesta fisiológica a la inyección de una vacuna y no hubo efectos que se consideraran adversos.

Aunque no se dispone de datos sobre la excreción de Ad26.Mos4.HIV, se han publicado otros estudios de excreción, incluido un estudio de excreción utilizando el adenovirus Ad26 vectorizado que expresa un antígeno del VIH y que no detectó la excreción de adenovirus salvaje replicativo. La excreción de Ad26.ZEBOV se evaluó en el estudio clínico de fase II EBL2001 en Francia. La presencia del ADN del vector Ad26.ZEBOV se comprobó mediante un ensayo basado en qPCR que detectaba tanto el adenovirus salvaje replicativo como el vector Ad26.ZEBOV. En todos los momentos del estudio, el nivel del vector de ADN Ad26.ZEBOV estuvo por debajo del límite inferior de detección para todas las muestras.

El virus Ad26 salvaje es un adenovirus humano del grupo D que rara vez causa enfermedades en humanos. En comparación con el organismo parental, los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV carecen de regiones esenciales para el crecimiento del virus. De ese modo, Ad26.Mos4.HIV queda inhabilitado y es incapaz de establecer una infección transmisible y productiva en humanos y, por tanto, se considera no patógeno. Dado que Ad26.Mos4.HIV es no replicativo, existe una mínima capacidad de colonización en los ecosistemas naturales. Debido a la incapacidad de replicación del Ad26.Mos4.HIV, no se espera ninguna interacción de los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV con presas, hospedadores, simbiosis, depredadores, parásitos y patógenos.

Las proteínas Gag, Pol y Env no forman parte de la cápside del vector y, por lo tanto, no influyen en la capacidad de transducción de Ad26, y no cambian el espectro del hospedador, el tropismo celular o la estabilidad ambiental del vector Ad26. Las secuencias del VIH por sí solas o en combinación con el adenovirus, no pueden producir las partículas del virus donante. Además, estas secuencias no sustituyen a las eliminaciones en el receptor del Ad26 y, por lo tanto, tampoco pueden dar lugar a adenovirus con capacidad de replicación. Por lo tanto, la patogenicidad del virus donante no se mantiene en el OMG final.

Los posibles recombinantes producto de la recombinación con adenovirus salvaje podrían no representar un mayor nivel de riesgo que una infección por la forma natural ya presente y dichos recombinantes podrían no propagarse en el cuerpo humano o en el entorno. No puede descartarse el caso poco probable de transcomplementación de la función faltante de E1 por otros virus (p. ej., VPH, VEB), aunque estaría limitada exclusivamente a las células coinfectadas transducidas, mientras que Ad26.Mos4.HIV sea no replicativo. Por tanto, no tendrá lugar la propagación del vector.

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

El Ad26.Mos4.HIV no contiene ningún promotor procariótico, ningún antibiótico u otro tipo de genes de resistencia, por lo que se excluye la transferencia horizontal de genes.

Se espera que la diseminación quede restringida a los participantes que reciben el Ad26.Mos4.HIV en el estudio clínico. Se usarán equipos de protección personal para evitar la exposición a Ad26.Mos4.HIV del personal médico involucrado en la administración de Ad26.Mos4.HIV.

No existe constancia de que los vectores de adenovirus se integren en el genoma del hospedador.

Se han construido muchos otros vectores adenovirales mediante la eliminación de la región E1 que codifica los genes clave necesarios para el crecimiento del virus. Estos vectores adenovirales eliminados de la región E1 quedan inhabilitados y son incapaces de establecer una infección transmisible y productiva en humanos. Por lo tanto, estos vectores eliminados de E1 pueden considerarse no patógenos en humanos y pueden manipularse con seguridad en el nivel de contención 1 en ausencia de adenovirus no replicativos [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**].

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Se realizan pruebas de identidad del virus para confirmar el subtipo adenoviral del vector y el transgén mediante PCR. En primer lugar, se extrae y se purifica el ADN del virus. El ADN purificado de la muestra del ensayo se utiliza en PCR con cebadores diseñados para amplificar específicamente el transgén, así como también

las regiones específicas del adenovirus.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Tras la amplificación, el tamaño del producto de PCR que se obtiene con el probando se compara con una amplificación de control realizada en paralelo en un ADN plasmídico purificado. La concordancia entre el tamaño del probando y el control indica la identidad del virus. Además, la identidad se confirma al secuenciar el transgén y las regiones adyacentes.

F. Información sobre la liberación

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

Janssen Vaccines and Prevention B.V. está desarrollando una vacuna profiláctica contra el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) para adultos.

Ad26.Mos4.HIV se administrará mediante inyección intramuscular a los participantes en este estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, de fase III para demostrar la eficacia de una pauta de vacunas heterólogas contra el VIH-1 que consiste en Ad26.Mos4.HIV y una combinación de gp140 de subtipo C y el mosaico gp140 con fosfato de aluminio adyuvante. También se evaluarán la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenia. Se prevé que se incorporará a aproximadamente 200 participantes (100 recibirán Ad26.Mos4.HIV y 100 recibirán placebo) en España durante este estudio internacional multicéntrico.

Se prevé que la duración de este estudio sea de 30 meses, incluyendo el seguimiento de al menos 18 meses.

No hay liberación deliberada de Ad26.Mos4.HIV al medio ambiente.

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> No procede, Ad26.Mos4.HIV no se encuentra en un hábitat natural.
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

<p>Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>Ad26.Mos4.HIV se administrará bajo condiciones controladas en los centros médicos:</p> <ul style="list-style-type: none">- HOSPITAL. UNIVERSITARIO GERMANS TRIAS I PUJOL Carretera de Canyet s/n, Badalona (España)- Hospital General Universitario de Valencia Avda/Tres Cruces s/n. Valencia, España- HOSPITAL. UNIVERSITARIO. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ C/Isaac Peral, 42, Madrid, España- HOSPITAL. CLÍNICO SAN CARLOS C/ Profesor Martín Lagos s/n, Madrid, España- HOSPITAL. REINA SOFÍA Avda. Menéndez Pidal s/n, Córdoba, España- HOSPITAL. UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona, España
<p>a) Área del lugar (m²):</p> <ul style="list-style-type: none">i) lugar real de la liberación (m²):ii) área de liberación más amplia (m²): <p>No hay un tamaño específico; Ad26.Mos4.HIV se va a administrar en entornos hospitalarios.</p>
<p>b) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>Se prevé que ningún entorno fuera de los centros hospitalarios se verá afectado. Las medidas de contención durante la administración de Ad26.Mos4.HIV a los participantes excluirán la liberación de Ad26.Mos4.HIV en el ambiente. Se utilizará un equipo de protección personal para evitar la exposición a Ad26.Mos4.HIV del personal sanitario involucrado en la administración del producto.</p>

Por tanto, resulta insignificante que Ad26.Mos4.HIV se libere en la cercanía de biotopos importantes, áreas protegidas o depósitos de agua potable como posibles sitios, que podrían verse afectados.

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

Existe una probabilidad insignificante de tal exposición. Consulte el apartado 3 (e).

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

Se prevé que se incorporarán aproximadamente 250 participantes en España; Ad26.Mos4.HIV se administrará a aproximadamente 100 participantes que recibirán 2 dosis de Ad26.Mos4.HIV en los meses 0 (día 1) y 3; y Ad26.Mos4.HIV junto con una co-formulación de gp140 de subtipo C potenciado con fosfato de aluminio y gp140 mosaico, en los meses 6 y 12. En total, se estima que se administrarán t 400 viales de Ad26.Mos4.HIV durante este ensayo en España.

b. Duración de la operación:

La inmunización de los participantes por vía i.m. tomará unos minutos. La duración total del estudio será de aproximadamente 30 meses, incluyendo el seguimiento de al menos 18 meses.

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

En los centros médicos, se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar la exposición del personal y las superficies a Ad26.Mos4.HIV. Todos los desechos resultantes de la manipulación de Ad26.Mos4.HIV se eliminarán siguiendo los procedimientos hospitalarios habituales para residuos infecciosos. En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente.

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

No procede: dado que Ad26.Mos4.HIV se prepara para su administración y se administra a los pacientes en un entorno clínico hospitalario, no se prevé la liberación de Ad26.Mos4.HIV en el entorno.

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

La experiencia en humanos con la vacuna profiláctica contra el VIH-1 proviene de cinco estudios, un estudio de fase I (HPX1002) y un estudio de fase I/IIa (VIH-V-A004) en curso con el Ad26.Mos.HIV trivalente. Un estudio de fase I/IIa (HPX2004) está en curso con el Ad26.Mos.HIV trivalente y el Ad26.Mos4.HIV

tetravalente. Un estudio de fase I/IIa (HPX2003) y un estudio de fase IIb (HPX2008) están en curso con el Ad26.Mos4.HIV tetravalente.

El estudio HPX1002, un estudio de fase I de un solo centro, aleatorizado, con grupos paralelos, controlado con placebo y doble ciego en 36 participantes adultos sanos no infectados por el VIH está evaluando la seguridad/tolerabilidad y capacidad inmunógena de diferentes programas de vacunación con Ad26.Mos.HIV y gp140 de subtipo C potenciado con fosfato de aluminio. En el análisis de la semana 72, todas las pautas de vacunas activas demostraron una seguridad y una tolerabilidad favorables. Todas las pautas de vacunas activas fueron inmunogénicas, con respuestas humorales y celulares claras a las 4 semanas después de la última vacunación.

El estudio HIV-V-A004, un estudio de fase I/IIa multicéntrico, aleatorizado, con grupos paralelos, controlado con placebo y doble ciego en 393 participantes adultos sanos no infectados por el VIH está evaluando la seguridad/tolerabilidad y capacidad inmunógena de diferentes pautas potenciadas de vacunación que contienen Ad26.Mos.HIV, MVA mosaico y/o 2 dosis diferentes de gp140 del subtipo C potenciado con fosfato de aluminio. Todos los participantes han recibido todas las vacunas (o han suspendido antes su toma) y la fase LTE, que incluye los grupos 1 y 2, está actualmente en curso. En el análisis de la semana 96 (es decir, 1 año después de la 4ª vacunación) (análisis final del estudio principal), todas las pautas de vacunación demostraron seguridad y tolerabilidad favorables, sin diferencias notables entre las pautas de vacunación. En general, las respuestas humorales más altas se observaron en los grupos de vacunas con Ad26.Mos.HIV como principal y 250 µg de glucoproteína gp140 del subtipo C, combinadas con Ad26.Mos.HIV o MVA mosaico, como potenciador. Se observó una clara contribución tanto del vector como de la proteína al aumento de la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. En general, la magnitud y las tasas de respuesta inmunitaria humoral y celular disminuyeron 30 y 48 semanas después de la última vacunación. Aunque los títulos de ELISA para el gp140 del subtipo C inicialmente disminuyeron a la semana 78 (30 semanas después de la última vacunación), los títulos se estabilizaron en la semana 96, y las tasas de respuesta se mantuvieron con tasas de respuesta del 92,9 % al 100 % en los grupos de vacunas activas.

El estudio HPX2004, un estudio aleatorizado, con grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego de fase I/IIa en 198 participantes adultos sanos no infectados con VIH es el primer estudio en humanos para elAd26.Mos4.HIV tetravalente, que evalúa la seguridad/tolerabilidad y capacidad inmunógena de las pautas potenciadas con Ad26.Mos.Mos.HIV (trivalente) o Ad26.Mos4.HIV (tetravalente) y gp140 del subtipo C más adyuvante. En el análisis de la semana 52 (4 semanas después de la 4.ª vacunación), se halló que todas las pautas de vacunación eran bien toleradas. La pauta basada en la vacuna tetravalente indujo respuestas inmunitarias humorales y celulares más fuertes en comparación con la pauta basada en la trivalente.

El estudio HPX2003, un estudio de fase I/IIa multicéntrico, aleatorizado, con grupos paralelos, controlado con placebo y doble ciego en 152 participantes adultos no infectados por el VIH está comparando la seguridad/tolerabilidad y capacidad inmunógena de diferentes pautas de Ad26.Mos.HIV junto con, o bien gp140 del subtipo C coadyuvado o una combinación potenciada de gp140 del subtipo C y mosaico. En el análisis de la semana 52 (4 semanas después de la 4.ª vacunación), se

halló que todas las pautas de vacunación eran bien toleradas. Ambas pautas de vacunación fueron inmunogénicas. Los datos apoyaron la selección de la pauta que usa el Ad26.Mos4.HIV junto con una combinación potenciada de gp140 mosaico y de subtipo C para futuros estudios de fase III.

El estudio HPX2008, un estudio multicéntrico, aleatorizado, con grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, de fase IIb de prueba de concepto de la eficacia en aproximadamente 2.600 mujeres sexualmente activas no infectadas por VIH de entre 18 y 35 años de edad, que investiga la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una vacuna preventiva de una pauta heteróloga que consiste en Ad26.Mos4.HIV tetravalente y gp140 del subtipo C potenciado con fosfato de aluminio, se encuentra actualmente en curso.

Además de los estudios con la vacuna prototipo Ad26.RSV.FA2, se han evaluado la seguridad y la inmunogenia de otras vacunas vectorizadas en Ad26 en adultos, incluidas las vacunas contra el VIH (Ad26.ENVA.01) [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**], la malaria (Ad26.CS.01) [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**] y el virus del Ébola (Ad26.ZEBOV) [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Todas las vacunas basadas en Ad26 tuvieron buena recepción. Otros varios estudios están actualmente en curso, y no se identificaron preocupaciones de seguridad.

Actualmente, no hay datos disponibles sobre la excreción de Ad26.Mos4.HIV. Los datos sobre la excreción con el prototipo Ad26.ENVA.01 de la vacuna vectorizada contra el VIH Ad26.ENVA.01 están disponibles en IPCAVD001 e IPCAVD004. En el estudio IPCAVD001 se inscribió a 30 participantes en un estudio de fase I de aumento escalonado de dosis, que recibieron dosis vía i.m. de hasta 1×10^{11} pv de Ad26.ENVA.01 [**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**]. Se analizaron muestras de orina, garganta y bucofaringe en diferentes momentos del estudio. La justificación del muestreo fue el desarrollo de una infección respiratoria de las vías altas en participantes vacunados como indicio de una posible enfermedad adenovírica. Se realizaron cultivos de adenovirus para la detección de adenovirus infecciosos y todas las muestras resultaron negativas. Por consiguiente, no se detectó la excreción del adenovirus en ninguna muestra clínica tras la administración vía intramuscular de un vector Ad26. La excreción también se ha evaluado en un subconjunto de participantes del estudio IPCAVD004 ([4]). Este estudio clínico evaluó la seguridad y la inmunogenia de las dosis intramusculares de Ad26.ENVA.01 (5×10^{10} pv) y Ad35-ENV (5×10^{10} pv). Se analizó la excreción por medio de cultivos de adenovirus de orina y secreciones respiratorias 14 días después de la vacunación y durante enfermedades intercurrentes; todas las muestras de liberación mostraron resultados negativos para los adenovirus independientemente del vector Ad (Ad26 o Ad35) administrado.

Los estudios IPCAVD001 y IPCAVD004 analizaron la secreción de adenovirus replicativo, aunque no se evaluó la excreción de partículas de vectores no replicativos. Esto se ha evaluado en un reciente estudio clínico de fase II (VAC52150EBL2001) realizado en Francia. En este estudio, se administró una vacuna contra el virus del Ébola por vía intramuscular (i.m.), que emplea como vector un adenovirus Ad26 (Ad26.ZEBOV) en dosis de 5×10^{10} pv. Se sometió a prueba la presencia de ADN del vector Ad26.ZEBOV en muestras nasales y de orina mediante un ensayo cuantitativo basado en PCR que podría detectar la

presencia de Ad26.ZEBOV tanto replicativo como no replicativo. En todos los momentos del estudio, el nivel de ADN del vector Ad26.ZEBOV estuvo por debajo del límite inferior de detección para todas las muestras (datos no publicados).

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

Ad26.Mos4.HIV inducirá una respuesta inmunitaria (respuestas humorales y celulares) en las personas vacunadas, pero no modificará las características de las células receptoras humanas. La respuesta inmunitaria inducida eliminará las células transducidas y, por lo tanto, la presencia de Ad26.Mos4.HIV en los participantes del estudio.

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

Ad26.Mos4.HIV se administrará en un hospital, por lo que es muy poco probable que entre en contacto con especies animales. Ad26.Mos4.HIV es no replicativo y es muy poco probable que se transmita al entorno o a otros organismos. Como Ad26.Mos4.HIV no puede replicarse, no hay ninguna base para que el rasgo genético insertado se pueda transferir al medio ambiente.

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:

Como Ad26.Mos4.HIV no puede replicarse, parece poco probable que el rasgo genético insertado induzca una mayor competitividad o una mayor invasividad.

Un posible riesgo es que un vector contenido en Ad26.Mos4.HIV transduzca una célula que ha sido infectada con un adenovirus, para formar un nuevo OMG recombinante que pueda propagarse por el medio ambiente. Para que esto ocurra, se requieren secuencias homólogas entre uno de los vectores contenidos en Ad26.Mos4.HIV y otros adenovirus naturales. Tras la administración intramuscular en conejos, el vector Ad26 mostró un perfil de distribución limitado, detectándose el ADN del vector Ad26 en el lugar de la inyección, los ganglios linfáticos drenantes y el bazo, mientras que el ADN común del adenovirus salvaje se encuentra en el tejido linfático mucoso. Como el vector de ADN y el ADN de adenovirus salvaje no se encuentran en los mismos compartimentos del cuerpo, esto imposibilita los eventos de recombinación. Además, solo se encuentran pequeñas cantidades de ADN de vectores y de adenovirus salvaje persistentes en los tejidos, lo que reduce extremadamente cualquier posibilidad de recombinación. En el teórico caso de recombinación, el virus resultante sería menos apto que el virus de infección natural y, por tanto, no podría propagarse.

En síntesis, los eventos de recombinación son concebibles, 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 posible riesgo es la liberación en el entorno mediante la transcomplementación de las funciones eliminadas de E1 por proteínas virales alternativas de otros virus. En la bibliografía se describe que los vectores Ad5 no replicativos pueden transcomplementarse mediante proteínas virales alternativas desde otros virus como el virus de Epstein-Barr (VEB) o el papilomavirus humano (VPH). Mientras que el virus de Epstein-Barr se encuentra principalmente en los linfocitos B y en las células epiteliales, las infecciones por VPH se restringen a las superficies mucosas en el aparato genital y la bucofaringe. En el caso de que los vectores de la vacuna Ad26.Mos4.HIV estén presentes en el lugar de la infección por VPH o VEB, solamente una infección por VPH o VEB lítica podría, en teoría, dar lugar a la replicación del vector de la vacuna restringido a las células infectadas por VPH o VEB. Los vectores producidos contenidos en el Ad26.Mos4.HIV podrían transducir posiblemente las células vecinas. No habrá una mayor propagación mientras las partículas producidas de Ad26.Mos4.HIV continúen siendo no replicativas en todas las demás células. Esto refuerza que el riesgo de liberación en el entorno por transcomplementación es insignificante.

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

Ad26.Mos4.HIV se administrará a los participantes del estudio en una sala del hospital. Se tomarán las precauciones necesarias para garantizar la contención de Ad26.Mos4.HIV y evitar la exposición del personal y las superficies a dicha vacuna. La diseminación accidental se limitaría a los seres humanos en estrecho contacto con el participante del ensayo clínico durante la administración (personal sanitario que administra Ad26.Mos4.HIV o cualquier otra persona en estrecho contacto con

los participantes) y las zonas circundantes.

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

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

i) Orden y taxón superior (animales): N/A

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, consulte el apartado G3.

b) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, consulte el apartado G3.

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 hospedador.

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 disponible.

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

No disponible.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La función prevista de Ad26.Mos4.HIV es inducir respuestas inmunitarias específicas del VIH-1, que se medirán por evaluación de las respuestas humorales y celulares. Además, se supervisará a las personas que participan en el ensayo clínico de Ad26.Mos4.HIV para una evaluación clínica (p. ej., exploraciones físicas) y se realizará un seguimiento de los acontecimientos adversos.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se supervisarán los impactos en el ecosistema, dado que Ad26.Mos4.HIV no está presente de forma natural en ningún ecosistema.

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

Es muy poco probable que la transferencia de material genético del donante de Ad26.Mos4.HIV se transfiera a otros organismos (consulte el apartado G7c).

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

El lugar de la inyección se cubrirá con un apósito. Las salas del centro médico utilizadas para preparar y administrar la vacuna deberán limpiarse con un desinfectante convencional para adenovirus antes y después de la manipulación.

Se deberán desinfectar y limpiar las superficies tras su utilización con un desinfectante adecuado. Los métodos validados para la limpieza de superficies incluyen la exposición con NaOH 0,25 M o Virkon al 1 %. Pueden ser inactivados también por contacto con cloro durante 1 minuto, o por contacto durante 2 minutos con geles para manos a base de alcohol

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los materiales en contacto con Ad26.Mos4.HIV se considerarán contaminados y todos los residuos (incluidos los viales de vacuna, las agujas y

jeringas) se depositarán en contenedores para residuos de riesgo biológico inmediatamente después de la administración de Ad26.Mos4.HIV.

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

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Suponiendo que se incorporará a aproximadamente 100 sujetos que recibirán Ad26.Mos4.HIV en el país notificado, se prevé la utilización de 400 viales en total. Ad26.Mos4.HIV se suministra en un vial de vidrio, tapado y sellado con precinto. Se estima que los residuos de riesgo biológico en general serán 400 viales de vidrio, tapones, tapas y las agujas, jeringas, guantes y envoltorios previstos.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los elementos, los artículos (incluidos los guantes) y los recipientes que han estado en contacto con Ad26.Mos4.HIV deberán manipularse y desecharse directamente en un contenedor para residuos de riesgo biológico. Los objetos punzocortantes (ampollas, agujas, jeringas y viales usados que contengan Ad26.Mos4.HIV) deberán desecharse en contenedores para residuos de riesgo biológico y punzocortantes.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

Ad26.Mos4.HIV es una vacuna para ser utilizada en un ensayo clínico controlado que se realizará en instalaciones médicas cualificadas y bajo condiciones y procedimientos de manipulación controlados.

En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente, limpiando todo el líquido restante con un material absorbente y desechándolo en un contenedor a prueba de filtraciones para su eliminación de acuerdo con las regulaciones vigentes de eliminación de residuos. Ad26.Mos4.HIV es susceptible a la descontaminación con p.ej., NaOH 0.25 M, Virkon al 1 % o cloro.

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

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

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

Consulte el apartado J1

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

No procede.

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

Se realizará un seguimiento de los sujetos que participan en el ensayo clínico en busca de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG) de acuerdo con el protocolo clínico. Se informará sobre los acontecimientos adversos de notificación solicitada, los acontecimientos adversos de notificación espontánea, los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que conduzcan a la interrupción de la administración de la vacuna, para todos los participantes. Todos los acontecimientos adversos y situaciones de notificación especiales sean o no graves, que estén relacionados con los procedimientos del estudio o con productos del promotor ajenos a la investigación (concomitantes), se comunicarán desde el momento en que se obtenga el formulario de consentimiento informado (FCI) firmado y fechado hasta el final del estudio. Todos los acontecimientos adversos graves que ocurran durante el estudio deben ser comunicados a la persona de contacto apropiada del promotor por el personal del centro del estudio dentro de las 24 horas siguientes a su conocimiento del acontecimiento. La información sobre acontecimientos adversos graves será transmitida al promotor usando el Formulario de acontecimientos adversos graves, el cual debe ser cumplimentado y firmado por un médico del centro del estudio y transmitido al promotor en el plazo de 24 horas.