

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

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación: España
b) Número de la notificación: B/ES/21/18
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 4 de junio de 2021
d) Título del proyecto: Ensayo en fase 3, Aleatorizado, Doble-ciego, controlado con placebo para evaluar la Seguridad e Inmunogenicidad de la vacuna Ad26.RSV.preF en adultos de 18 a 59 años de edad, incluyendo aquellos con alto riesgo de VRS severo
e) Período propuesto para la liberación: Reclutamiento de septiembre a diciembre de 2021

2. Notificador

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

3. Definición del OMG

En este ensayo clínico, la vacuna que se conoce como vacuna basada en Ad26.RSV.preF. El Organismo Modificado Genéticamente (OMG) se nombra como Ad26.RSV.preF a lo largo de este documento. Ad26.RSV.preF es un vector basado en un adenovirus de replicación incompetente (mastadenovirus humano tipo 26).	
a) Indíquese si el OMG es:	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/> vector Ad26 vector, vector no replicativo recombinante
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>

- mamíferos
- 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 del OMG es Ad26.RSV.preF, un vector adenoviral no replicativo . El vector Ad26.RSV.preF se deriva de la especie de adenovirus humano D, tipo 26 (género Mastadenovirus).

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

Tras la administración de Ad26.RSV.preF a los sujetos que participan en el ensayo clínico, el vector permanecerá fuera del cromosoma en las células huésped, lo cual permitirá evitar el riesgo de integración del ADN del virus en el genoma del organismo huésped. Además, dado que Ad26.RSV.preF es no replicativo, no puede reproducir su genoma y puede considerarse genéticamente estable. No se prevén alteraciones en el genoma.

Durante el proceso de producción, los lotes de semillas de virus se someten a pruebas exhaustivas y se caracterizan, lo cual incluye análisis de secuencias. Los lotes de virus también están sujetos a análisis de secuencias.

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. Para infecciones productivas y replicación durante la producción, la ausencia de E1 se suplementa con líneas celulares concebidas para complementar la región E1 (de Ad5) (Fallaux et al., 1998). Debido a la ausencia de secuencias de ADN superpuestas entre el vector adenoviral Ad26 y la línea celular, se evita la formación del adenovirus de replicación competente (RCA), lo cual se confirma mediante una prueba de seguridad específica (prueba de RCA). Los resultados de la prueba de RCA se informan como «no se ha detectado RCA» si cumple con el criterio de aceptación de <1 RCA por 3×10¹⁰ pv.

Este criterio de aceptación se basa en el documento de la *Food and Drug Administration* (FDA) "Información sobre química, fabricación y control (CMC) para las solicitudes de nuevas terapias en investigación (IND) de terapia génica humana - Guía para la industria" (2020) y de la reunión número 30 del Comité Asesor de los Modificadores de Respuesta Biológica de la FDA (BRMAC) (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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: SE, DE	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: ES, SE, DE	
- Número de la notificación: B/ES/18/27, 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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
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 de Fase 3, se administrará Ad26.RSV.preF por vía intramuscular a los pacientes. El objetivo del ensayo clínico es demostrar la seguridad e inmunogenicidad de Ad26.RSV.preF cuando se administra como dosis de una única inyección, en comparación con placebo. La vacuna de RSV en investigación incluye Ad26.RSV.preF, un componente que contiene organismos con material modificado genéticamente. La administración tiene lugar bajo condiciones similares a las de uso confinado, y no se espera que haya liberación al medioambiente ni durante ni después de la administración de la vacuna.

Diseminación

El perfil de biodistribución del vector Ad26 se ha evaluado en estudios no-clínicos usando dos tipos diferentes de vacunas basadas en Ad-26, incluyendo Ad26.RSV.preF. Los datos de esta plataforma mostraron que el vector Ad26 no se distribuía ampliamente después de su administración intramuscular (IM) en conejos. De hecho, el vector de ADN Ad26 se detectaba principalmente en lugar de la inyección, drenando los ganglios linfáticos y (en menor medida) en el bazo. Se observó aclaramiento del vector Ad26 en los tejidos. Estos datos confirmaron que el vector Ad26 no persiste y/o replica en los tejidos después de la vacunación. A pesar de diferencias en los transgenes del antígeno codificado, ambos vectores Ad26 mostraron un patrón de biodistribución y aclaramiento similar cuando se liberaban por vía IM en el conejo.

La diseminación del vector Ad26 también se ha evaluado en ensayos clínicos para numerosas vacunas basadas en Ad26, incluyendo Ad26.RSV.preF. Estos estudios de diseminación muestran que el vector de ADN Ad26 solo se encuentra muy rara vez

secretado por los fluidos corporales después de la vacunación y no se ha detectado ningún virus de replicación competente, indicando además que el vector Ad26 no persiste y/o se replica en los tejidos después de la vacunación.

En conclusión, la probabilidad de que el vector clínico Ad26.RSV.preF se libere al medio ambiente en cantidades relevantes tras su administración, más allá de su potencial presencia inicial en el lugar de la inyección (fuga en el lugar de la inyección) es insignificante, teniendo en cuenta:

- El vector de ADN se detecta con poca frecuencia y, de ser así, solo se encuentra en niveles muy bajos y no contiene partículas de virus infecciosos.
- Se considera que el potencial de diseminación es independiente del inserto transgénico, ya que el inserto transgénico no tiene impacto en la partícula del vector y, por lo tanto, no cambia el tropismo celular.
- Se utilizarán para la vacunación las mismas vías (es decir, inyección intramuscular) y dosis (1×10^{11} VP o menos) de inoculación que se han utilizado para estudios de diseminación anteriores.

Patogenicidad

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

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

Persistencia y/o invasión

La probabilidad de que Ad26.RSV.preF se vuelva persistente e invasivo en entornos naturales es mínima por las siguientes razones: (1) Ad26.RSV.preF ha mostrado resultados negativos para RCA, (2) La probabilidad de que la función faltante de E1 se complemente en humanos es extremadamente baja, y (3) los adenovirus carecen de maquinaria para integrar activamente su genoma en los cromosomas del huésped.

En el supuesto caso de que Ad26.RSV.preF adquiriera nuevamente la capacidad de replicarse de forma fiable, las consecuencias serían mínimas.

Transferencia genética horizontal

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

Liberación involuntaria durante su transporte o eliminación

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

Ad26.RSV.preF en los centros médicos bajo condiciones controladas. Se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto del personal y las superficies con Ad26.RSV.preF. Todos los residuos producto de la manipulación de Ad26.RSV.preF se eliminarán siguiendo los procedimientos hospitalarios habituales para desechos infecciosos.

En caso de derrame no intencionado, se deberán seguir las recomendaciones específicas de desinfección y destrucción de residuos para evitar cualquier riesgo de dispersión en el medio ambiente. Teniendo en cuenta la información anterior, es poco probable que se produzca una dispersión biológica de Ad26.RSV.preF en el medio ambiente, por lo que su impacto ambiental resulta insignificante. Es importante destacar que para la muy similar vacuna de OMG Zabdeno (Ad26.ZEBOV) se obtuvo la autorización comercial en la UE el 1 de julio de 2020, y que para la también muy similar vacuna de COVID-19 de Janssen (Ad26.COV2.S) la autorización comercial condicional en la UE se ha obtenido el 11 de marzo. Ambas vacunas difieren solo de Ad26.RSV.preF en su secuencia codificante del casete de expresión transgénica. El Comité de Productos Médicos para Uso Humano de la EMA (CHMP) ha evaluado el riesgo medioambiental de las vacunas y ha concluido que “el riesgo global 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 razones de seguridad ambiental y de seguridad de individuos que no sean objeto de la vacuna.

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): <i>Rowavirales, Adenoviridae</i>
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Adenovirus humano grupo D
iv) Subespecie: NA
v) Cepa: Tipo 26
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NA
vii) Nombre vulgar: Mastadenovirus humano tipo 26 (Ad26)
El Mastadenovirus humano de tipo 26, grupo D, presumiblemente ha sido aislado de una muestra anal de un niño de 9 meses en Washington, DC, en 1956.

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"/>
<p>b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:</p> <p>i) Sí <input checked="" type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 40px;">En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:</p> <p style="margin-left: 80px;">Atlántico <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 80px;">Mediterráneo <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 80px;">Boreal <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 80px;">Alpino <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 80px;">Continental <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 80px;">Macaronésico <input type="checkbox"/></p> <p>ii) No <input type="checkbox"/></p> <p>iii) No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Se trata de un adenovirus prevalente en todo el mundo con una presencia generalizada durante todo el año, especialmente al final del invierno y durante el comienzo de la primavera. Se observaron valores cuantitativos bajos a moderados de anticuerpos neutralizantes específicos de Ad-26 en Bélgica, África subsahariana, Tailandia y Brasil, entre otras regiones (Barouch et al., 2010, 2018; Mast et al., 2010). Un estudio de seroprevalencia mostró que hay varios serotipos Ad del subgrupo B y D que eran raros en la población de Europa Occidental (Vogels et al., 2003; Abbink et al., 2007). Estudios epidemiológicos indicaron que el Ad26 parental es endémico en la UE (Vogels et al., 2003; Mast et al., 2010).</p>		
<p>c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?</p> <p style="margin-left: 40px;">En el país que notifica, se espera una baja seroprevalencia del virus Ad26 en seres humanos.</p> <p>SÍ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>		
<p>d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?</p> <p>SÍ <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>		

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>

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

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: NA

5. a) Técnicas de detección

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

5. b) Técnicas de identificación

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

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

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

En caso afirmativo, especifíquese:

El adenovirus humano se define como un agente biológico del grupo 2 de acuerdo con la clasificación de la Comunidad Económica Europea relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relativos a la exposición a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE).

Un agente biológico del grupo 2 (1) es aquel que puede causar una enfermedad en el hombre 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).

Teniendo en cuenta los casos de enfermedades leves causadas por el adenovirus tipo 26 en personas sanas y los resultados de los estudios de toxicidad que han demostrado seguridad y tolerabilidad de los vectores clínicos basados en Ad-26, no se considera que el OMG suponga un riesgo para la salud de los humanos

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

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

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

Los adenovirus pueden transmitirse por medio del contacto estrecho, los aerosoles y gotas de agua o por ruta fecal-oral. Tras la exposición, generalmente causan una infección asintomática a pesar de la prueba virológica y serológica de la infección, o son responsables de una enfermedad respiratoria, gastrointestinal u ocular leve y autolimitada en huéspedes inmunocompetentes. Son un patógeno pediátrico común. Entre los pacientes con inmunidad comprometida, el adenovirus puede causar una enfermedad diseminada grave asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Los adenovirus del grupo D se consideran menos patógenos que, por ejemplo, los adenovirus del grupo B o C, a pesar de que solo se han publicado un limitado número de estudios sobre las manifestaciones clínicas de Ad26.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El ciclo biológico del adenovirus se inicia con la unión de la cabeza de la fibra viral a los receptores de la superficie celular. Después de otros acontecimientos de reconocimiento y unión específicos, incluidas las integrinas del huésped y la proteína pentón viral el virus se incorpora a la célula por endocitosis. La partícula del virus se escapa del endosoma y el ADN viral se libera en el núcleo de la célula huésped. Allí, los genes tempranos y tardíos se transcriben. Los productos génicos tempranos son proteínas reguladoras que permiten una replicación eficiente del virus ADN, activan otras proteínas virales y garantizan la evasión de la respuesta inmunológica del huésped.

Tras la replicación del ADN, se transcriben los genes tardíos que codifican para las proteínas estructurales. Estas proteínas junto con las moléculas de ADN replicado forman nuevas partículas virales que abandonan la célula mediante lisis celular. La replicación del adenovirus de tipo salvaje es un proceso eficiente que permite producir una progenie viral en menos de 2 días.

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

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. No se han descrito en la actualidad infecciones naturales de 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 (especificquense)	<input type="checkbox"/>

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

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

El virus Ad26 de tipo salvaje puede sobrevivir en aerosoles y agua. El tiempo de supervivencia depende de la humedad relativa, temperatura y 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 varios desinfectantes como, entre otros, Virkon S al 0,9% (> 5 minutos de tiempo de contacto), cloro al 0,2%, ortoftalaldehído al 0,55% y glutaraldehído al 2,4%. (e.g. 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) . Adicionalmente, los adenovirus pueden inactivarse con calor (ej.: 56°C durante 30 minutos, 60°C durante 2 minutos o autoclave (Public Health Agency of Canada, 2014; Allard and Vantarakis, 2017; Gray and Erdman, 2018).

10. a) Vías de diseminación

Los adenovirus se propagan por contacto directo, aerosoles, gotas de agua o por ruta fecal-oral.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

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

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

Es importante destacar que para la muy similar vacuna de Zabdeno (Ad26.ZEBOV) se obtuvo la autorización comercial en la UE el 1 de julio de 2020, y que para para la también muy similar vacuna de COVID-19 de Janssen (Ad26.COVS.S) la autorización comercial condicional en la UE se ha obtenido el 11 de marzo. Ambas vacunas difieren solo de Ad26.RSV.preF en su secuencia codificante del casete de expresión transgénica. El Comité de Productos Médicos para Uso Humano de la EMA (CHMP) ha evaluado el riesgo medioambiental de las vacunas y ha concluido que “el riesgo global 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 razones de seguridad ambiental y de seguridad de individuos que no sean objeto de la vacuna.

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

Este vector clínico está destinado a ser usado para la inmunización profiláctica contra la enfermedad del virus respiratorio sincitial (VRS). Para ello, se diseña una secuencia sintética basada en conformación estabilizada de la proteína de pre-fusión F derivada del VRS e insertada en el vector Ad26 de replicación incompetente.

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

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

Sistema de 2 plásmidos con un plásmido linealizado que contiene el casete de expresión del transgén y un plásmido linealizado que contiene el esqueleto de Ad26 modificado

b) Identidad del vector: Para generar el vector Ad.RSV.preF de replicación incompetente, se ha usado un sistema de 2 plásmidos en el cual un plásmido que alberga el cassette de expresión del transgén y un plásmido que contiene el esqueleto de Ad26 modificado son linealizados y cotransfectados en la línea celular de producción PER.C6®. Después de la cotransfección en las células, la recombinación homóloga de ambos plásmidos dará lugar al vector clínico Ad26. Se realizan pasos de purificación de placa para asegurar la clonalidad del vector. El vector se amplifica más y se purifica un lote a pequeña escala que conduce a la semilla candidata a vacuna.

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

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

e) Fragmentos constituyentes del vector:

El vector contiene un promotor viral humano, el transgén y una cola poli A viral

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:

Ad26.RSV.preF alberga un cassette de expresión transgénica en el lugar donde estaba E1 en el extremo izquierdo del genoma del vector Ad26. El cassette de expresión del transgén consiste en un promotor viral humano y una secuencia de poliadenilación viral y codifica la secuencia sintética codifica una proteína F estabilizada en su forma de prefusión. La secuencia sintética del transgén se clonó en el plásmido mediante técnicas de clonación molecular habituales. El transgén codifica la proteína estructural F del VRS en una conformación de pre-fusión. No se encontró ningún tipo de efecto en las secuencias del vector debido a la inserción de transgenes en el vector.

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

La secuencia sintética codifica una proteína F estabilizada en su forma de prefusión (preF) derivada del VRS. La expresión del transgén preF está controlada por un promotor fuerte y generalizado viral humano. La secuencia de poliadenilación deriva también de un virus. El promotor y la secuencia de poliadenilación son elementos de control genético de uso común.

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

Se inserta un transgén sintético, que codifica la proteína F del virus respiratorio sincitial estabilizada en su forma de prefusión, en el genoma del vector adenoviral. Este transgén se manifiesta en la persona vacunada generando en ella una respuesta inmune 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 ADN genómico de doble cadena del adenovirus reemplazando a la región E1. Sin integración del fragmento de inserción en el genoma de personas vacunadas.

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Pneumovirus</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Orthopneumovirus
iv) Especie: Virus respiratorio sincitial
v) Subespecie: VRS
vi) Cepa: A2
vii) Cultivar/línea de reproducción:
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?	
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:	
En el marco del VRS salvaje, el gen de la proteína de fusión del VRS codifica una proteína estructural del virus. La proteína preF del VRS se seleccionó como transgén por estar altamente conservada y porque forma un importante objetivo del sistema inmunológico 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.	

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 virus respiratorio sincitial está clasificado como agente biológico del grupo 2 con arreglo a normas comunitarias como la Directiva 90/679/CEE (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"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

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?
--

de inserción correctos en el producto farmacológico. La prueba de identidad del vector del adenovirus se realiza de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.14, EMA/CHMP/VWP/141697/2009, y ICH Q6B.

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

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

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

Seguridad

Dos vacunas de Ad26 han obtenido licencia en la UE: Zabdeno (Ad26.ZEBOV; autorización de comercialización, 1 de julio de 2020), y la vacuna de COVID-19 de Janssen (Ad26.COVS.S; autorización de comercialización condicional, 11 de marzo). A 4 de febrero de 2021, se habían administrado vacunas basadas en Ad26 a más de 200,000 participantes en estudios en curso y completados sin problemas de seguridad. Se incluyeron como participantes a adultos mayores, niños pequeños e individuos inmunodeprimidos infectados por el VIH.

Específicamente para Ad26.RSV.preF, los estudios de fase 1 y 2 mostraron que tenía un perfil de seguridad aceptable y que provocaba respuestas inmunes humorales y celulares sostenidas después de una única inmunización en adultos mayores (Williams et al., 2020, Sadoff 2020).

Biodistribución y diseminación

El vector Ad26 no se replica ni persiste en los tejidos después de la inyección intramuscular (IM), como lo demuestran una variedad de estudios clínicos y no clínicos con vectores clínicos Ad26, incluidos los estudios con Ad26.RSV.preF. La probabilidad de que el vector Ad26.RSV.preF se libere al medio ambiente en cantidades relevantes tras la administración, más allá de su presencia potencial inicial en el lugar de la inyección (fuga en el lugar de la inyección) es insignificante.

Patogenicidad

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

Respecto a los seres humanos, aparte de los vacunados, el riesgo de infección con Ad26.RSV.PreF es insignificante ya que no se espera liberación desde los sujetos inyectados (véase arriba). En el caso de transmisión no intencionada a personas que trabajan con la administración de Ad26.RSV.preF, que entran en contacto con ella o que se encuentran cerca de ella, se espera que las consecuencias para el individuo sean mínimas.

Persistencia y / o invasión

La probabilidad de que Ad26.RSV.PreF se convierta en persistente e invasivo en hábitats naturales es mínima, ya que Ad26.RSV.PreF no es capaz de reproducirse.

Transferencia horizontal de genes

La transferencia horizontal de genes es poco probable y, debido a las características de la secuencia de Ad26.RSV.PreF, no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos porque no contiene ningún promotor procariótico, ningún antibiótico u otro tipo de genes de resistencia que puedan potenciar o limitar su crecimiento.

Recombinación

Los potenciales recombinantes resultantes de la recombinación con adenovirus de tipo salvaje no plantearían un riesgo mayor que una infección de tipo salvaje que ya está presente y estos recombinantes no podrían diseminarse en el cuerpo humano o en el medio ambiente. No se puede excluir el caso poco probable de transcomplementación de la función faltante de E1 por otros virus (por ejemplo, VPH, EBV), pero se limitaría a células coinfectadas transducidas, y solo podría surgir una versión no competente para la replicación del vector Ad26. Por tanto, no se producirá la diseminación del vector.

Integración en el genoma

Se sabe que los vectores de adenovirus están presentes como estructuras episómicas en las células transducidas y probablemente no presenten riesgo de integración en el genoma del huésped. Según la directriz de la EMA sobre pruebas no clínicas para la transmisión inadvertida de la línea germinal de vectores de transferencia génica (EMA / 273974/2005), los vectores adenovirales se consideran vectores no integrantes (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:

El ensayo de identificación de virus se realiza para confirmar el subtipo de adenovirus del vector y del transgén por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En primer lugar, se extrae y se purifica el ADN del virus. El ADN purificado de la muestra del ensayo se utiliza en PCR con primers diseñados para amplificar específicamente el transgén, así como también las regiones específicas del adenovirus. Tras la amplificación, el tamaño del producto de PCR se compara con amplificaciones control. La concordancia entre el tamaño de la muestra del ensayo 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 virus respiratorio sincitial (VRS).

La vacuna se administrará vía intramuscular (IM) a las personas que participen en este estudio clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna basada en Ad26.RSV.preF en adultos de 18 a 59 años, incluyendo aquellos con riesgo severo de VRS.

Cada paciente en el ensayo clínico recibirá una sola inyección de 1×10^{11} VP del OMG (Ad26.RSV.preF). Las inyecciones serán de 1 mL de volumen. La duración

del estudio son 6 meses, incluyendo el periodo de seguimiento. Se prevé que se incluirán un máximo de 930 pacientes durante este estudio internacional y multicéntrico. Si bien la vacuna candidata aborda la necesidad de proteger la salud humana, no se espera ningún beneficio 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 encuentra 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>El ensayo clínico se realizará en los siguientes centros médicos en España:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)• Complejo Hospitalario Universitario de Santiago• Hospital Universitario Virgen de la Victoria• Hospital Universitario Reina Sofía <p>Ad26.RSV.preF se administrará bajo condiciones controladas en los centros médicos.</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 realizarán en salas de examen separadas. No estarán involucrados entornos fuera de las salas de examen.</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>La liberación primaria es el momento en el que se administra la vacuna al participante. Ningún entorno fuera de las salas de examen se verá afectado. Las medidas de contención durante la administración de Ad26.RSV.preF a pacientes excluirán la liberación de Ad26.RSV.preF en el ambiente. Se utilizará un equipo de protección personal para evitar la exposición a Ad26.RSV.preF del personal sanitario involucrado en la administración del producto.</p> <p>Por tanto, resulta insignificante la posibilidad de que Ad26.RSV.preF se libere en la cercanía de biotopos importantes, áreas protegidas o depósitos de agua potable como posibles sitios, que podrían verse afectados.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No relevante</p>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

En el país notificado, se estima que se administrará a un máximo de 233 personas cada uno de los cuales recibirá una única dosis de 1×10^{11} VP del OMG (Ad26.RSV.preF). En total, se estima que se administrarán 466 viales de Ad26.RSV.preF durante este ensayo.

b. Duración de la operación:

La vacunación vía intramuscular solo llevará unos minutos. En total, el estudio durará aproximadamente 9 meses.

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

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

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

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

6. 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

Se ha evaluado la vacuna en los siguientes estudios: VAC18194RSV2002

Como se describió anteriormente el vector Ad26.RSV.preF no se espera que se replique y/o persista en los tejidos después de la inyección IM. La probabilidad de que Ad26.RSV.preF se libere al medio ambiente en cantidades relevantes tras la administración, más allá de su presencia potencial inicial en el lugar de la inyección (fuga en el lugar de la inyección) es insignificante.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

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

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

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

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

Ad26.RSV.preF se administrará en el ámbito hospitalario y es no replicativo, por tanto, es muy poco probable que el OMG entre en contacto con otros organismos o el medioambiente. Dado que Ad26.RSV.preF no puede replicarse el rasgo genético insertado no puede transferirse al entorno en general.
--

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

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

Especifíquese:

Tras la administración, Ad26.RSV.preF inducirá la respuesta inmune (respuestas humoral y celular) a los individuos vacunados, pero la respuesta inmune inducida eliminará las células infectadas y por lo tanto también la presencia de Ad26.RSV.preF en el ser humano. Como tal, no hay inducción de una mayor competitividad o una mayor capacidad invasiva.

Un evento hipotético sería que, Ad26.RSV.preF infecte una célula que a su vez ha sido infectada con un adenovirus de tipo salvaje para formar un nuevo OMG, con capacidad de recombinación, que podría propagarse en el entorno. 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 la de una infección salvaje ya presente. Tales recombinantes podrían no propagarse en el cuerpo humano o en el entorno.

Otro evento hipotético es la liberación en el entorno mediante la transcomplementación de las funciones eliminadas de E1 por proteínas virales alternativas de otros virus. Los eventos de transcomplementación son concebibles, pero no probables. La vacuna Ad26.RSV.preF producida podría infectar células vecinas. No habrá una mayor propagación ya que las partículas producidas de Ad26.RSV.preF continúan siendo no replicativas en todas las demás células. Esto plantea que el riesgo de liberación en el entorno por transcomplementación es insignificante.

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

Ad26.RSV.preF se administrará en una sala de hospital. Se tomarán las precauciones necesarias para garantizar la contención de Ad26.RSV.preF y evitar la exposición del personal y las superficies a dicha vacuna. En el caso poco probable de que los vectores Ad26 se liberen en el entorno, no podrán generar una progenie infecciosa.

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

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:

viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:
No procede

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy poco probable, consultar el apartado 3
b) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, consultar el apartado 3
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Muy poco probable, los adenovirus se consideran virus no integrativos debido a la incapacidad del virus de integrarse en los cromosomas del huésped.

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

No procede

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

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

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

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

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

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

Es muy poco probable la transferencia de material genético de Ad26.RSV.preF a otros organismos (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 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 cubrirá con un apósito la zona donde se aplicó la vacuna.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

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

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

siguiendo los procedimientos institucionales de eliminación de materiales de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Suponiendo que se reclutarán 233 sujetos que recibirán Ad26.RSV.preF en el país notificado, se prevé la utilización de 466 viales. Se estima que los residuos de riesgo biológico en general serán 2330 viales de vidrio, tapones, tapas y las agujas, jeringas, guantes y envoltorios previstos

3. (b) Tratamiento de residuos

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

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

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

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

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

Véase más arriba

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

No procede

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

Se realizará un seguimiento de los sujetos que participan en el ensayo clínico en busca de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (AAG) de

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