

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/23/31
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 19 de marzo del 2024
d) Título del proyecto: Estudio de fase I/II, primero en humanos, abierto, de aumento escalonado de la dosis para evaluar la seguridad y la eficacia de una única administración intravenosa (i.v.) de ECUR-506 en varones menores de 9 meses de edad con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) de aparición neonatal confirmada genéticamente
e) Período propuesto para la liberación: De mayo de 2024 a junio de 2026

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: iECURE, Inc.
--

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"/> Recombinante, no replicante
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p> <p>Género: dependoparvovirus, Especie: virus recombinante adenoasociado (VAA) no replicativo</p> <p>ECUR-506 está formado por dos vectores de serotipo rh79 (VAArh79) de virus adenoasociado recombinante (VAA) no replicativos: ECUR-506A y ECUR-506D</p>
<p>c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:</p> <p>Los genomas del vector ECUR-506 carecen de los genes rep y cap, pero incluyen un casete de expresión que contiene la secuencia de nucleótidos optimizada con codones que codifica la meganucleasa para ECUR-506A y el gen <i>OTC</i> con codones optimizados para ECUR-506D. Como consecuencia de estas modificaciones, se espera que la estabilidad genética sea equivalente a la del VAA de tipo salvaje, especialmente porque el tamaño del inserto no aumenta en gran medida el tamaño del genoma, que es un factor crítico en la estabilidad. Además, los vectores ECUR-506 no se replican y contienen un genoma de VAA recombinante desprovisto de secuencias codificantes víricas, excepto las ITR de VAA para pseudotipado, lo que limita en gran medida el riesgo de propagación y recombinación, contribuyendo así a la estabilidad genética. La estabilidad genética de los vectores ECUR-506 está avalada por la producción conforme a las normas de buenas prácticas de fabricación actuales (BPFc) y verificada mediante pruebas de características físicas, identidad, potencia, contenido, actividad biológica, pureza y seguridad. La secuenciación del ADN de los vectores ECUR-506 demuestra que la integridad del genoma del vector se mantiene al final del proceso de fabricación. Los vectores ECUR-506 tienen una replicación deficiente y la ausencia de VAA competente para la replicación (VAArc) se prueba durante la fabricación para confirmar que no hay VAA con capacidad de replicación.</p>

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: BE, FR	

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

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

El ECUR-506 consta de dos vectores, el ECUR-506A, que codifica una meganucleasa modificada aislada de *Chlamydomonas reinhardtii*, y el ECUR-506D, que codifica la versión optimizada con codones del gen de la transcarbamilasa ornitina humana, ambos vectores son serotipos de virus adenoasociados recombinantes (VAA) no replicantes VAArh79.

No se espera que la liberación de los vectores de ECUR-506, tal como se describe en esta solicitud, tenga un impacto ambiental adverso, por los siguientes motivos:

- *Falta de patogenicidad*: el microorganismo en su forma natural se obtuvo originalmente del intestino de primates no humanos (PNH). A pesar de una seroprevalencia estimada de hasta ~80 % para algunos serotipos humanos comunes, no se han identificado efectos patógenos del VAA. Las modificaciones que han llevado a la generación del OMG no han planteado la patogenicidad.
- *Incompetencia de la replicación*: ECUR-506 y sus vectores son deficientes en la replicación, por lo que requieren una coinfección con virus auxiliares para replicarse. Además, los vectores de ECUR-506 contienen genomas recombinantes desprovistos de secuencias que codifican las proteínas víricas, a saber, los genes *cap* y *rep*. Como consecuencia de esta modificación, el ECUR-506 no puede soportar la producción de proteína de la cápside ni puede replicar su genoma y, por tanto, es incompetente para la replicación, incluso si se introduce en presencia de adenovirus como un virus auxiliar.
- *Riesgo mínimo de transmisión por eliminación del virus*: en estudios clínicos realizados con VAA8 (que difiere de VAArh79 en solo tres aminoácidos en la secuencia VP1), el aclaramiento del vector en la orina fue más rápido que en cualquier otro fluido corporal. La persistencia del ADN del vector en sueros y heces dependió de la dosis. VAA8 no fue detectable en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), semen, suero, saliva y orina 6 semanas después de la infusión del vector en todos los participantes. Los estudios preclínicos realizados con ECUR-506 respaldan estos resultados. La excreción de VAA en orina o heces contendrá predominantemente solo fragmentos de ADN de ECUR-506 y es improbable que contenga partículas infecciosas después de la primera semana cuando el participante reciba el alta hospitalaria. Además, el ADN sin cápside estaría presente en cantidades bajas y sería susceptible de degradación por las ADNasas, minimizando así en gran medida cualquier posibilidad de transferencia génica horizontal. Además, en cuanto a las modificaciones para reducir el riesgo de integración, la secuencia que codifica las proteínas Rep se ha eliminado de los vectores VAA recombinantes y, por tanto, no es posible la integración en el genoma del huésped.

- *Expresión de transgén específica del hígado:* el serotipo 79 del virus adenoasociado, como VAA de clado E, tiene un tropismo fuerte para el hígado y transduce el hígado de manera altamente eficiente cuando se administra por vía intravenosa. El ECUR-506 y su expresión vectorial están impulsados por un promotor específico del hígado encapsulado en un vector VAA79 que limita su expresión en células no diana.
- *Competitividad y supervivencia:* los vectores ECUR-506 no pueden replicarse ni siquiera en presencia de un virus auxiliar y tienen una capacidad limitada de encapsidación, por lo que no existen rutas plausibles para aumentar la competitividad o la invasividad. Además, la competencia de replicación se comprueba durante la fabricación del principio activo. El material eliminado puede ser infeccioso durante un tiempo limitado, pero la capacidad de causar infección o diseminación a otros microorganismos se considera limitada, lo que limitará aún más la supervivencia.

Habida cuenta de la muy limitada gama de huéspedes, la escasísima probabilidad de adquirir competencias de replicación y las medidas de control adoptadas por el promotor, los riesgos globales para la salud humana y el medio ambiente derivados del OMG pueden considerarse insignificantes.

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): Parvoviridae
ii) Género: Dependoparvovirus
iii) Especie: ¿Qué es un virus adenoasociado (VAA)?
iv) Subespecie: NP
v) Cepa: Virus adenoasociado rh79 (VAArh79)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): NP
vii) Nombre vulgar: VAArh79

3. Distribución geográfica del organismo

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

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

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

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense): El VAA rh79 se ha aislado de primates no humanos (*macaco Rhesus*), aunque otros animales o seres humanos pueden ser huéspedes

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

5. a) Técnicas de detección

El VAA puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (ddPCR) utilizando cebadores específicos para el genoma vírico

5. b) Técnicas de identificación

ddPCR y ensayo de secuenciación de nueva generación (NGS).

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

No

En caso afirmativo, especifíquese: El VAA no es patógeno y, por tanto, no está incluido en la clasificación de la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el trabajo (Anexo III).

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

Sí

No

No se sabe

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.

No procede

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: La replicación del VAA rh79 recombinante en una célula huésped infectada depende de la coinfección con un virus auxiliar como el adenovirus. Por lo tanto, su tiempo de generación es variable dependiendo de la presencia o ausencia de un virus auxiliar. El tiempo de generación del VAA de tipo salvaje en un ecosistema natural será significativamente muy alto, dependiendo del momento de la coinfección.

Los vectores virales se inyectan directamente al paciente. No hay células huésped *in vitro* intermedias. Los pacientes implicados serán varones con deficiencia de OTC de aparición neonatal que cumplan los criterios de elegibilidad y hayan cumplido los

criterios de estabilización previos a la dosificación.	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: El VAA se replica solo en presencia de un virus auxiliar. Por lo tanto, su tiempo de generación es variable en función de la presencia o ausencia de un virus auxiliar.	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: La presencia de un virus auxiliar, como el adenovirus o el virus del herpes simple, favorece la expresión génica del VAA, la replicación del genoma y la producción de partículas víricas. En ausencia de un virus auxiliar, el VAA de tipo salvaje es incompetente para la replicación.	

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense)	<input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia Las partículas de VAA son estables fuera de los microorganismos huéspedes en condiciones ambientales normales a un amplio intervalo de pH y temperatura. Debido a la alta estabilidad de la cápside, el VAA puede permanecer infeccioso durante varias semanas a temperatura ambiente (Tenenbaum, 2003). Para garantizar la desinfección deben emplearse procedimientos adecuados de descontaminación, como lejía al 10 %, detergentes iónicos o soluciones alcalinas (pH > 9,5) (Howard, 2017).	

10. a) Vías de diseminación

Los vectores VAA de tipo salvaje y recombinantes pueden transmitirse posiblemente por la ingesta, inhalación de aerosoles o gotitas, contacto con las membranas mucosas, líquidos corporales y materia fecal.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La replicación del virus solo es posible en células huésped que han sido coinfectadas con un virus auxiliar (p. ej., adenovirus, virus del herpes simple). Es importante tener en cuenta que el OMG es incompetente para la replicación, incluso en presencia de un virus auxiliar debido a la eliminación de los genes víricos *rep* y *cap*.

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)

Ninguna

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 ECUR-506 consta de dos vectores, el ECUR-506A, que codifica una meganucleasa modificada aislada de *Chlamydomonas reinhardtii*, y el ECUR-506D, que codifica la versión optimizada con codones del gen de la transcarbamilasa ornitina humana, ambos serotipos de virus adenoasociado recombinante (VAA) no replicativos AAVrh79.

El ECUR-506A se ha creado de manera que la secuencia de codificación de las proteínas virales de tipo salvaje (WT) que permiten la replicación y la supervivencia se sustituye por la meganucleasa de *Chlamydomonas reinhardtii* (también denominada vector nucleasa; o GTP-506A). Esta meganucleasa derivada de algas empalma el locus de PCSK9 con alta eficacia y especificidad. El locus de PCSK9 se seleccionó como lugar seguro para la inserción de *OTC* porque el PCSK9 es un gen no esencial y bien caracterizado. La expresión reducida de PCSK9 es beneficiosa para reducir los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los individuos heterocigotos para el alelo de pérdida de función R46L, que se encuentra en el 2 % de las personas de ascendencia europea, presentan una reducción del 35 % en la PCSK9 sérica que disminuye LDL en un 20 %, reduciendo así la enfermedad de las arterias coronarias en un 40 % (Scartezini 2007, Lakoski 2009). Se han generado datos de eficacia y seguridad a largo plazo de M2PCSK9 en primates no humanos (PNH) (Wang 2021).

El ECUR-506D se ha construido de manera que la secuencia de codificación de las proteínas víricas WT que permiten la replicación y la supervivencia se sustituye por la versión con optimización de codones del gen de la transcarbamilasa ornitina humana (también denominado vector donante; o GTP-506D).

El resultado previsto de la modificación genética fue generar un tratamiento duradero y agnóstico de mutaciones para el tratamiento de pacientes con deficiencia de OTC con aparición neonatal. Los individuos con DOTC de aparición neonatal grave, con una tasa de mortalidad actual del 42 %, suelen ser asintomáticos al nacer, pero se vuelven sintomáticos de hiperamonemia al segundo o tercer día de vida, y suelen estar gravemente enfermos en el momento en que reciben atención médica. Al igual que la mayoría de las enfermedades monogénicas, la forma de aparición neonatal de la OTC está causada por numerosas (>162) mutaciones diferentes diseminadas por todo el gen en lugar de por una única mutación predominante. Se seleccionó una estrategia de edición genética agnóstica de mutaciones porque la terapia génica neonatal dirigida al hígado mediante VAA solo lograría efectos a corto plazo debido a la naturaleza no integradora del vector VAA y al hecho de que la mayor parte del genoma del vector se perdería durante la proliferación de hepatocitos en el hígado en crecimiento. Por lo tanto, la integración dirigida al hígado, mediada por meganucleasas y específica del sitio de un casete transgénico OTC en el locus de PCSK9 (un puerto seguro) permitiría la expresión a largo plazo de OTC en hepatocitos transducidos. ECUR-506 tiene el potencial de abordar la necesidad médica no satisfecha de los pacientes con la forma de aparición neonatal grave de la deficiencia de OTC proporcionando una oportunidad de tratamiento agnóstico y duradero de mutaciones.

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"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	

b) Identidad del vector:

El ECUR-506A se produce por triple transfección plasmídica de células HEK-293 con:

1) el plásmido del genoma del vector VAA denominado pENN.AAV.TBG.PI.PCS7-8L.197.WPRE.bGH.KanR(p5744), (en adelante abreviado ECUR-506A),

2) el plásmido VAA en trans denominado pAAV2/rh79.KanR que codifica los genes AAV2 rep y AAVrh79 cap, y

3) el plásmido de adenovirus auxiliar denominado pAdΔF6.KanR. El tamaño del genoma del vector empaquetado es de 4414 nucleótidos.

El ECUR-506D se produce por triple transfección plasmídica de células HEK-293 con:

1) el plásmido del genoma del vector VAA denominado pAAV-hHDR-PCSK9-ARCUS.TBG.hOTCco2.bGH.KanR (p6575-R),

2) el plásmido VAA en trans denominado pAAV2/rh79.KanR que codifica los genes AAV2 rep y AAVrh79 cap, y

3) el plásmido de adenovirus auxiliar denominado pAdΔF6.KanR. El tamaño del genoma del vector empaquetado es de 3504 nucleótidos.

c) Gama de organismos huéspedes del vector: *E. coli* (bacterianas)

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

Sí

No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense) Los genes de resistencia a los antibióticos solo están presentes en los plásmidos utilizados en la fabricación de ECUR-506. Los vectores virales del ECUR-506 no contienen genes de resistencia a los antibióticos.

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: Kanamicina (no en los medicamentos finales, solo se usa en la fabricación de plásmidos).

e) Fragmentos constituyentes del vector

Ambos vectores de ECUR-506 se producen mediante un proceso conocido como «triple transfección», que utiliza 3 constructos plásmidos de ADN diferentes

- plásmido vector VAA,

- plásmido de RepCap VAA,

- plásmido auxiliar Ad.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifiquense) Transfección

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, (especifiquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El genoma del vector VAAr ECUR-506A empaquetado consta de un promotor, un transgén que codifica la nucleasa, el potenciador, el WPRE mutado y una señal de poliadenilación, flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de VAA.

El genoma del vector VAAr ECUR-506D empaquetado consta de un promotor, un transgén que codifica el gen *OTC* con optimización de codones, grupos de homología 5' y 3' potenciadores y una señal de poliadenilación, flanqueada por repeticiones terminales invertidas (IRT) de VAA.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción (los detalles pueden consultarse en el Apéndice):

ECUR-506A

Nucleasa derivada de algas, *Chlamydomonas reinhardtii*

ECUR-506D

Gen OTC de Homo Sapiens

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG (los detalles pueden consultarse en el Apéndice)

La nucleasa se usa para insertar el gen OTC en un punto concreto del cromosoma.

La función del gen OTC es descomponer proteínas durante el ciclo de la urea.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): los fragmentos insertados mencionados anteriormente reemplazan el genoma de VAArh79

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 type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/> (para ECUR-506D, inserto del gen codificante OTC humano)
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase):
Otros (especifíquense): ECUR-506A codifica una nucleasa derivada de algas, <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	

2. Nombre completo (Se presentan insertos codificantes para cada vector GTP-506A y GTP-506A)

i) Orden y taxón superior (animales): NP
ii) Familia (plantas): Chlamydomonadaceae (ECUR-506A)
iii) Género: <i>Chlamydomonas</i> (ECUR-506A), <i>Homo</i> (ECUR-506D)
iv) Especie: <i>C. reinhardtii</i> (ECUR-506A), <i>Sapiens</i> (ECUR-506D)
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: alga verde unicelular (ECUR-506A), humana (ECUR-506D)

3. ¿Es el organismo 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, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?		
humanos	<input 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:		

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

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: Debido a la eliminación de los genes *rep* y *cap*, ECUR-506 es incapaz de replicarse incluso en presencia de un virus auxiliar VAA de tipo salvaje

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: Las proteínas de la cápside vírica tienen la misma diseminación/tropismo que el virus original VAArh79. Sin embargo, dado que ECUR-506 es deficiente en cuanto a su replicación, su diseminación se limita a la administración de ECUR-506 al participante.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: A pesar de la distribución ubicua de los VAA y la alta frecuencia de inmunidad contra el VAA, los VAA no se han asociado con ninguna enfermedad patógena en seres humanos o animales. No se espera que la introducción de los casetes de expresión, la nucleasa codificante del vector (ECUR-506A) o la proteína OTC optimizada con codones (ECUR-506D) provoque el desarrollo de patogenicidad. Por tanto, no se sabe ni se espera que los vectores de VAA de tipo salvaje ni de ECUR-506 sean patógenos por sí solos o como producto farmacéutico final constituido. Se espera que la eliminación de los genes virales para fabricar el vector reduzca aún más el riesgo de patogenicidad.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Los genomas del vector ECUR-506 carecen de los genes *rep* y *cap*, pero incluyen un casete de expresión que contiene la secuencia de nucleótidos optimizada con codones que codifica la meganucleasa para ECUR-506A y el gen *OTC* con codones optimizados para ECUR-506D. Como consecuencia de estas modificaciones, se espera que la estabilidad genética sea equivalente a la del VAA de tipo salvaje, especialmente porque el tamaño del inserto no aumenta en gran medida el tamaño del genoma, que es un factor crítico en la estabilidad (Grieger 2005). Además, los vectores ECUR-506 no se replican y contienen un genoma de VAA recombinante desprovisto de secuencias codificantes víricas, excepto las ITR de VAA para pseudotipado, lo que limita en gran medida el riesgo de propagación y recombinación, contribuyendo así a la estabilidad genética. Además, el producto farmacéutico ECUR-506 se produce en condiciones de buenas prácticas de fabricación (BPF) y se somete a pruebas de secuenciación genómica de secuenciación de nueva generación (NGS) para comprobar su estabilidad genómica.

Una vez administrado al participante, el riesgo de modificación de la secuencia del genoma de los vectores surge de la posibilidad teórica de recombinación con VAA de tipo salvaje (WT) o errores de síntesis de ADN que podrían ocurrir durante la

replicación del vector. Ambos fenómenos solo podrían producirse en el caso altamente improbable de coinfección con un virus auxiliar y un VAA de tipo salvaje. Dado que los vectores de ECUR-506 son incompetentes para la replicación, no es probable que se produzca transmisión del genoma del vector modificado. Asimismo, se comprueba la competencia de replicación (VAArc) de ambos principios activos vectoriales durante la fabricación de principios activos.

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 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 II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		
<u>Inciso d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo III A</u> <i>Patogenia: infectividad, toxigenia, virulencia, alergenía, portador (vector) de patógeno, vectores posibles, gama de huéspedes incluidos los microorganismos que no sean objeto de la investigación. Posible activación de virus latentes (provirus). Capacidad para colonizar otros organismos;</i>		
<p>El OMG se derivó de un serotipo VAA de tipo salvaje aislado de PNH. El VAA de tipo salvaje es ubicuo en el medio ambiente, pero en ausencia de un virus auxiliar, el genoma de los VAA permanece latente en el núcleo de la célula. Al igual que el VAA de tipo salvaje, el ECUR-506 y sus vectores (ECUR-506A y ECUR-506D) no solo carecen de todos los genes VAA, excepto las ITR del genoma, sino que también presentan un defecto de replicación natural, incluso cuando contienen estos genes, por lo que se requiere un virus auxiliar para su replicación. Por lo tanto, no se espera que la liberación al medio ambiente dé lugar a un serotipo que sobreviva en el medio ambiente. Del mismo modo, es improbable la transferencia de genes de vectores de ECUR-506 a otros VAA en el medio ambiente, ya que las secuencias homólogas para la recombinación (es decir, las RIT) son pequeñas e incluso en el caso de que se transfiera material genético, es improbable que este material tenga una ventaja de supervivencia o una ventaja patógena. El serotipo del que se deriva el ECUR-506 es un serotipo PNH, por lo que es posible una infección eficaz de los PNH, pero, como no son endógenos a la zona en la que se liberará el OMG, no hay riesgo para los PNH. Otros animales, como los seres humanos, también pueden ser transducidos, pero es probable que los efectos sean mínimos por los siguientes motivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausencia de patogenia natural, - ausencia de secuencias víricas necesarias para la replicación y la transducción, - dosis bajas asociadas a la exposición accidental 		

No se espera ningún riesgo para las plantas. Los VAA son partículas relativamente estables, pero se degradarán y desactivarán por el calor y las condiciones químicas, como el ácido o los detergentes. Por lo tanto, es improbable que algún OMG liberado se propague o colonice y permanecerá en el medio ambiente hasta que se degrade de forma natural.

inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A Aspectos relativos a la salud humana y la salud animal, así como aspectos fitosanitarios

(i) efectos alérgicos o tóxicos de los OMG; y/o sus productos metabólicos

(ii) comparación de la patogenia del organismo modificado con la del organismo donante, receptor o (si procede) original

(iii) capacidad de colonización;

El serotipo del que se deriva el ECUR-506 es un serotipo PNH, por lo que es posible una infección eficaz de los PNH, pero, como no son endógenos a la zona en la que se liberará el OMG, no hay riesgo para los PNH. Otros animales, como los seres humanos, también pueden ser transducidos, pero es probable que los efectos sean mínimos por las razones descritas anteriormente (falta de patogenia natural, falta de secuencias víricas, dosis bajas asociadas a la exposición accidental). No se espera ningún riesgo para las plantas. Los VAA son partículas relativamente estables, pero se degradarán y desactivarán por el calor y las condiciones químicas, como el ácido o los detergentes. Por lo tanto, es improbable que cualquier OMG liberado se propague y permanecerá en el medio ambiente hasta que se degrade de forma natural.

Patogenia en seres humanos o animales expuestos: insignificante, ya que VAA de tipo salvaje y recombinante no causan ninguna patogenia en seres humanos. En animales, es improbable que la exposición al OMG tenga consecuencias patógenas; en caso de haberlas, se espera que sean relativamente menores según las observaciones humanas, así como la amplia diseminación de diferentes serotipos en una gran variedad de animales. También es improbable que la exposición accidental tenga consecuencias patológicas debido a la baja cantidad de vector que se espera eliminar y a las secuencias reguladoras que limitan su expresión al hígado.

Diversas metodologías ortogonales garantizarán una evaluación exhaustiva de la actividad inespecífica de la nucleasa. Los datos acumulados obtenidos hasta la fecha de estudios a largo plazo con animales respaldan el uso seguro del producto, sin hallazgos de seguridad clínicamente relevantes (Wang 2021).

Los VAA se consideran relativamente estables y no puede descartarse la supervivencia en el medio ambiente después de la liberación accidental. No obstante, la cantidad liberada al medio ambiente será, en general, pequeña cuando se utilicen los procedimientos rutinarios descritos y es probable que parte del virus se desactive por condiciones naturales. Además, como se ha indicado anteriormente, el VAA se considera generalmente ubicuo en el medio ambiente y, por tanto, no se considera probable que se produzcan consecuencias adicionales.

Los productos expresados por ambos vectores no son tóxicos ni nocivos para el ser humano (la meganucleasa M2PCSK9 reconoce y edita el exón 7 del gen PCSK9 humano, lo que reduce los niveles de colesterol circulante de las lipoproteínas de baja densidad, y la ornitina transcarbamilasa humana es una enzima esencial implicada en el ciclo de la urea), y los transgenes no aportan ninguna ventaja para la replicación/supervivencia del vector clínico (frente al virus parental) ni alteran la vía de transmisión.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El ECUR-506 puede detectarse mediante un ensayo de PCR digital en gotas (ddPCR).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Además de la ddPCR, se utiliza un ensayo de secuenciación de nueva generación (NGS) en la liberación del medicamento.

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de la liberación de OMG es llevar a cabo un ensayo clínico para administrar ECUR-506 a participantes con aparición neonatal de deficiencia de OTC. No se espera ningún efecto o beneficio ambiental.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese: El serotipo del que se deriva el ECUR-506 es un serotipo PNH, por lo que es posible una infección eficaz de los PNH, pero, como no son endógenos a la zona en la que se administrará el OMG (en instalaciones hospitalarias de España), no hay riesgo para los PNH. Otros animales, como los seres humanos, también pueden ser transducidos, pero es probable que los efectos sean mínimos por las razones descritas anteriormente, falta de patogenicidad natural, falta de secuencias víricas, dosis bajas asociadas a la exposición accidental.</p>	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hospital Universitario 12 de Octubre Avda. de Córdoba s/n, Madrid, España 2. Hospital Sant Joan de Deu Barcelona Passeig de Sant Joan De Deu 2, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España
<p>b) Área del lugar (m²): No procede, el OMG se administrará en un entorno hospitalario.</p> <ol style="list-style-type: none"> i) lugar real de la liberación (m²): No procede ii) área de liberación más amplia (m²): No procede
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No procede. El ECUR-506 se administrará en forma de infusión intravenosa única en un entorno hospitalario. Por lo tanto, no se prevé que entre en contacto con ningún biotopo o zona protegida reconocidos</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>La administración de ECUR-506 se producirá únicamente en un entorno hospitalario controlado; por tanto, no se prevé que entre en contacto con plantas, animales o suelos</p>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

ECUR-506 se administrará a los participantes mediante una infusión i.v. de una dosis única para el tratamiento de la deficiencia de aparición neonatal de OTC. Aproximadamente 9 participantes recibirán ECUR-506 en todo el mundo en este estudio de edades comprendidas entre 24 horas y 9 meses en las cohortes siguientes

- Cohorte de dosis baja
- Cohorte de dosis alta La cohorte de dosis de ampliación se determinará en función de las dosis baja y alta administradas y no será superior a la dosis alta administrada en la cohorte anterior

Está previsto que se administre ECUR-506 a un máximo de 2 participantes en España.

b. Duración de la operación:

La dosis de ECUR-506 se calcula como copias del genoma (CG)/kg de peso corporal del participante. Por tanto, el volumen total de la infusión dependerá del peso corporal del participante. ECUR-506 se administrará a los participantes a través de una vena periférica o vía central mediante infusión intravenosa durante no menos de 60 minutos. La velocidad de infusión estará determinada por el volumen total final de ECUR-506.

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

Una vez en el hospital, el OMG se recibirá y conservará en la farmacia del hospital en una zona de acceso controlado. Los cuestionarios ECUR-506A y ECUR-506D se suministran en forma líquida y estéril congelada, que será descongelada antes de su combinación por la farmacia del hospital justo antes de la dosificación. La dosis se preparará de acuerdo con el Manual de farmacia en una zona de acceso controlado designada para la preparación de medicamentos mezclando ECUR-506A y ECUR-506D y combinando los componentes en jeringas de infusión utilizando técnicas estériles en condiciones asépticas (BSL-2 o equivalente). Estas condiciones incluyen la realización de todas las manipulaciones del OMG para preparar la jeringa o las jeringas en una cabina de seguridad biológica de clase II o equivalente adecuada para el compuesto estéril y aprobada por el promotor. El personal de Farmacia de investigación hospitalaria que realice los pasos de preparación del producto en investigación (PEI) utilizará precauciones universales y equipos de protección individual (EPI) adecuados. Las jeringas preparadas para la infusión se transportarán a la sala de infusión en un recipiente cerrado a prueba de fugas. La administración del PEI solo será realizada por personal autorizado y capacitado.

Después de la administración de ECUR-506 al participante, se limpiará la sala de infusión de acuerdo con los procedimientos institucionales estándar locales. No se espera que ECUR-506 se libere deliberadamente al medio ambiente fuera de la sala de infusión.

Se consideran insignificantes los riesgos relacionados con la liberación al medio ambiente del OMG o los riesgos para el personal en caso de que se produzca un fallo de la integridad del recipiente y/o el almacenamiento o derrame accidental

en el centro o durante el envío/almacenamiento. En caso de que se produzca un derrame, el producto no es patógeno ni replicativo, lo que limita la propagación y los riesgos para el medio ambiente o el personal.

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

La administración de ECUR-506 se realizará únicamente en un entorno hospitalario controlado. Los OMG solo se importarán de Berlín (Alemania) una vez que se hayan realizado todas las pruebas de selección y se haya confirmado la elegibilidad de los participantes. ECUR-506A y ECUR-506D se suministrarán en forma líquida estéril congelada, los vectores se enviarán a ≤ -60 °C y, una vez recibidos, se conservarán en congeladores seguros con acceso restringido a ≤ -60 °C.

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

--

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): Primate
ii)	Familia (plantas): NP
iii)	Género: <i>Homo</i>
iv)	Especie: <i>sapiens</i>
v)	Subespecies: NP
vi)	Cepa: NP
vii)	Cultivar/Línea de reproducción: NP
viii)	Patovar: NP
ix)	Nombre vulgar: Humano

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

Una vez que el ECUR-506 se administra a los participantes a través de una vena periférica mediante infusión i.v., la integración dirigida al hígado, mediada por meganucleasas y específica del sitio de un casete transgénico de OTC en el locus de *PCSK9* (un puerto seguro) permitiría la expresión a largo plazo de OTC en los hepatocitos transducidos. Por lo tanto, el ECUR-506 tiene el potencial de abordar la

necesidad médica no satisfecha de los pacientes con la forma de aparición neonatal grave de deficiencia de OTC, proporcionando una oportunidad de tratamiento duradero sin mutaciones. En consecuencia, la transferencia hepática permanente de genes después de la administración sistémica de ECUR-506 está destinada a alcanzar niveles sostenidos y duraderos de actividad enzimática de OTC, y al prevenir la formación de exceso de amoníaco, está destinada a prevenir episodios hiperamoniémicos que pueden dar lugar a encefalopatía. Esto permitirá a ECUR-506 tratar las manifestaciones neurológicas y clínicas de la deficiencia de OTC, como la encefalopatía potencialmente mortal y el daño hepático.

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

En los vectores recombinantes de ECUR-506, el genoma de tipo salvaje de VAA2, que contiene los genes *rep* y *cap*, no está presente, sino que el ECUR-506 contiene un casete terapéutico de expresión de transgenes de OTC (ECUR-506D) y una nucleasa (ECUR-506A). Por lo tanto, el OMG es incapaz de replicarse en el huésped incluso en presencia de un virus auxiliar. Además, solo se han descrito acontecimientos adversos en modelos animales utilizados para el desarrollo preclínico después de la administración de dosis altas por vía intravenosa. Por tanto, en el caso imprevisto de introducción de ECUR-506 al medio ambiente como accidente durante el próximo ensayo clínico, no tendrá efectos en otras especies, ya que la posible dosis liberada sería excesivamente baja y, por tanto, improbable que promueva los acontecimientos que provoquen reacciones adversas en el huésped.

El ECUR-506 se utilizará bajo medidas confinadas, y la preparación y administración del OMG tendrá lugar en instalaciones hospitalarias equipadas con las medidas adecuadas para evitar la liberación. Sin embargo, en el caso hipotético de que se produjera una liberación al medio ambiente, el ECUR-506 no es replicativo y, por tanto, no puede sobrevivir, establecerse o diseminarse a otros organismos ni eliminarse en cantidades biológicamente relevantes. Además, si se produce alguna liberación, el OMG no se ha modificado para aumentar la supervivencia, la multiplicidad y/o la diseminación con respecto al organismo original, se espera que el vector se degrade y elimine de cualquier organismo no diana sin causar ningún efecto perjudicial.

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:

El ECUR-506 se utilizará bajo medidas confinadas, y la preparación y administración del OMG tendrá lugar en instalaciones hospitalarias equipadas con las medidas adecuadas para evitar la liberación. Sin embargo, en el caso hipotético de que se produjera una liberación al medio ambiente, el ECUR-506 no es replicativo y, por tanto, no puede sobrevivir, establecerse o diseminarse a otros organismos ni eliminarse en cantidades biológicamente relevantes. Además, dado que no puede replicarse, no hay posibilidad de que mute para obtener nuevos atributos o propiedades (como una mayor invasividad o competitividad) para aumentar la supervivencia, multiplicarse y/o diseminarse, se espera que el vector se degrade y elimine de cualquier organismo no diana sin causar ningún efecto perjudicial.

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

Dado que ECUR-506 no puede replicarse, no se espera que se extienda al medio ambiente y, por tanto, no se espera que se establezca en ningún ecosistema.

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:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

Si se produce una liberación accidental de los organismos modificados genéticamente al medio ambiente, no se espera que el OMG infecte a ningún otro organismo debido a su incapacidad para multiplicarse, por lo que no se prevé su diseminación.

Incluso en el caso muy improbable de que se produjera la transferencia horizontal de genes, las secuencias no conferirían una ventaja selectiva a otros

organismos como las bacterias, ya que el ECUR-506 no contiene promotores procarióticos, genes de resistencia ni genes, lo que mejoraría su crecimiento. Por tanto, es improbable que ECUR-506 influya en la dinámica natural de las poblaciones microbianas o en los ciclos biogeoquímicos en un lugar determinado del medio ambiente.

b) De otros organismos al OMG:

Dado que ECUR-506 contiene secuencias de ITR, existe una posibilidad muy baja de recombinación homóloga del vector con el VAA de tipo salvaje en caso de coinfección en personas expuestas. Sin embargo, como la población objetivo son los recién nacidos de menos de 9 meses de edad, es muy improbable que tengan una infección activa por VAA de tipo salvaje, especialmente porque los PNH son el huésped natural de esta cepa en particular. Sin embargo, incluso en el supuesto muy improbable de coinfección con el VAA WT, el resultado de dicha recombinación sería que ECUR-506 obtendría los genes funcionales del VAA necesarios para la replicación y la encapsulación. Por tanto, la recombinación daría lugar a la formación de virus idénticos a la cepa recombinante que es incompetente para la replicación

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Si se produce una liberación accidental de los OMG en el medio ambiente, no se espera que el OMG infecte a ningún otro organismo debido a su incapacidad para multiplicarse, por lo que no se prevé su diseminación. Además, dada la preferencia del huésped de VAArh79, la posibilidad de transferencia génica a especies distintas de primates y seres humanos es extremadamente baja. Además, el nivel de tropismo tisular de la cápside de VAArh79 para el hígado y el promotor específico del hígado derivado de la secuencia reguladora humana limitará la expresión de transgenes a los tejidos que puedan expresar genes hepáticos, excepto en los casos muy improbables de exposición extremadamente alta, en los que puede producirse alguna expresión ectópica en los tejidos transducidos, pero esta situación es muy improbable, ya que la liberación accidental muy probablemente no se asociará con niveles de exposición extremadamente altos.

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.)

El ECUR-506 se utilizará bajo medidas confinadas, y la preparación y administración del OMG tendrá lugar en instalaciones hospitalarias equipadas con las medidas adecuadas para evitar la liberación. Dado que el VAA no infecta a animales, microbios ni plantas que se sabe que participan en procesos biogeoquímicos importantes, como el carbono o la disponibilidad de nutrientes, no se han realizado estudios específicos sobre el posible impacto ecológico.

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

Debido a los fundamentos explicados en las secciones anteriores, no se sabe ni se prevé que el ECUR-506 tenga un impacto en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La posible liberación de OMG al medio ambiente se analizará en suero, orina y heces obtenidas de todos los participantes tratados conforme al protocolo del ensayo clínico. Las muestras se analizarán para la detección y cuantificación de OMG mediante ddPCR.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La probabilidad de que se produzcan efectos en los ecosistemas se considera insignificante, por lo que no se prevé ni se considera necesario el seguimiento del medio ambiente o de los receptores no previstos.

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

Dado que el riesgo de transferencia de material genético administrado del participante a otros organismos es insignificante, no existen planes para detectar la transferencia de material genético a otros organismos que no sean los participantes tratados.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede

5. Duración del seguimiento

Según el calendario del protocolo, todas las evaluaciones de laboratorio se han seleccionado cuidadosamente para minimizar el riesgo, incluido un calendario de flebotomías específico del peso, para garantizar que la cantidad de sangre extraída no supere los límites permitidos y seguros para la población de pacientes recién nacidos. Teniendo en cuenta la pauta de flebotomía específica del peso, la FC del vector y la excreción en suero, orina y heces se evaluarán el día 1 antes de la dosis, el día 7 y las semanas 2, 4, 8, 12 y 24 y en cualquier visita no programada/de retirada prematura. A partir de la visita de la semana 8, una vez que se obtengan los resultados negativos en 2 visitas consecutivas, se puede interrumpir la toma de muestras de dicho espécimen biológico.

6. Frecuencia del seguimiento

Indicado anteriormente en la sección H.5

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Después de la constitución/los pasos de mezcla/la preparación de la dosis de ECUR-506, todas las superficies internas de la cabina se descontaminarán siguiendo las prácticas estándar de cada institución. Todos los materiales desechables (incluidos, entre otros, guantes, máscaras, jeringas, agujas, catéter y tubos) que entren en contacto con el medicamento en investigación (PEI) se eliminarán como materiales biopeligrosos. Los materiales se desecharán en recipientes para objetos afilados o

bolsas para riesgos biológicos y se descontaminarán mediante autoclave y/o incineración. El PEI no utilizado y los viales, el tapón y el sello engarzado se descontaminarán con una solución recién hecha de lejía al 10 % y se esterilizarán en autoclave o se incinerarán. Después de la descontaminación, los materiales se eliminarán como residuos biopeligrosos. Los materiales, equipos y superficies no desechables se descontaminarán con una solución de lejía al 10 %.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los viales del OMG usados, no usados o parcialmente usados no se conservarán para fines de recuento. Los viales se destruirán después de completar la mezcla/preparación de la dosis y no se enviarán de vuelta al promotor del estudio. Todos los viales sin descongelar de los vectores de FD se conservarán en las condiciones de conservación requeridas (≤ -60 °C). Los viales usados/parcialmente usados se destruirán una vez finalizada la administración de acuerdo con los requisitos locales para residuos biopeligrosos. El personal del hospital del centro de administración seguirá y documentará las instrucciones y las hojas de trabajo que documentan la destrucción del PEI no utilizado junto con los residuos generados asociados. El tratamiento con solución de lejía al 10 %, autoclave o incineración se utilizará para la destrucción del OMG.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se prevén los siguientes tipos de residuos:

- Viales usados del producto farmacéutico (vectores ECUR-506A y ECUR-506D)
- Uso de equipos de mezcla y preparación en la farmacia; jeringas, agujas, viales de mezcla, toallitas de alcohol y pasador dispensador Mini-Spike®
- Equipo de infusión usado; bomba de infusión, jeringas, agujas, equipo de extensión de infusión
- Bolsas utilizadas para transportar equipos potencialmente contaminados hacia y desde la farmacia
- Hisopos usados y artículos usados para limpiar el puerto del catéter en línea
- Equipo de protección individual utilizado durante la preparación y administración de la dosis

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales desechables que entren en contacto con el PEI se eliminarán como materiales biopeligrosos de acuerdo con las prácticas y los procedimientos de cada institución. Por ejemplo, los materiales se desechan en recipientes para objetos afilados o bolsas de riesgo biológico y se descontaminan mediante autoclave o incineración, o ambos. Los OMG pueden destruirse en las instalaciones de administración, ya sea mediante solución de lejía al 10 %, autoclave o incineración. Los residuos líquidos se descontaminarán y desecharán como sustancia biopeligrosa según la práctica institucional.

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

Los procedimientos de uso de todos los lotes de OMG se describen en el manual de farmacia. Además, se proporcionará al personal del centro la Hoja de datos de seguridad de materiales (MSDS) para la manipulación del PEI para la gestión y eliminación de OMG, a la que seguirá todo el personal responsable del transporte, la preparación, la administración y la eliminación del medicamento o el equipo/consumibles que hayan entrado en contacto con el producto designado para su uso en el estudio clínico. **Tabla 1** resume las instrucciones que se darán al personal para gestionar los incidentes relacionados con la administración de ECUR-506 (se proporcionan hojas independientes para cada producto farmacéutico vector ECUR-506, ambos con la misma información que se presenta a continuación)

Tabla 1: Gestión de incidentes relacionados con los productos ECUR-506 o sus productos farmacéuticos individuales (ECUR-506A y ECUR-506D)

Incidente	Procedimiento
Contacto con los ojos	Enjuague bien con abundante agua durante al menos 15 minutos. Consulte a un médico.
Contacto con la piel	Lávese inmediatamente con jabón y abundante agua. Consulte a un médico.
Derrame accidental	Derrame: contenga el derrame y descontamine el área usando un desinfectante a base de detergente o lejía al 10 % durante al menos 10 min. Eliminación de residuos: deseche el material original en autoclave a 121 °C durante 30-45 min. Deseche los cultivos líquidos mediante descontaminación con lejía (10 %) durante al menos 10 minutos.

El personal seguirá los procedimientos institucionales para la gestión de material biopeligroso; los vectores ECUR-506A y ECUR-506D se conservan en viales cerrados transparentes. Se aconsejará al personal que tenga cuidado al manipular los viales y que reduzca al mínimo el uso de agujas. En caso de lesión, el personal seguirá los procedimientos institucionales locales.

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

Véase la sección I.1 anterior

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

La administración de ECUR-506 se producirá únicamente en un entorno hospitalario controlado; por tanto, no se prevé que entre en contacto con plantas, animales o

suelo. Además, el OMG no es capaz de infectar plantas ni microbios.

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

El personal seguirá la legislación local y los procedimientos institucionales para la manipulación y eliminación de los organismos modificados genéticamente. Además, en las instrucciones de seguridad para los investigadores y el personal incluidas en esta presentación se incluyen recomendaciones de seguridad y orientación sobre la gestión de incidentes relacionados con OMG. Todos los participantes serán supervisados cuidadosamente para detectar cualquier reacción adversa durante este estudio. Un comité independiente de vigilancia de datos (CVD) será responsable de supervisar los datos de seguridad del estudio.