

PARTE 1 (DECISÃO DO CONSELHO 2002/813/CE)

MODELO DE RESUMO DE NOTIFICAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DE ORGANISMOS
GENETICAMENTE MODIFICADOS QUE NÃO PLANTAS SUPERIORES EM
CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11 DA DIRETIVA 2001/18/CE

Para assinalar uma ou várias possibilidades, utilize cruces (ou seja, x ou X) no espaço fornecido como (.)

A. Informações gerais

1. Detalhes da notificação

- | | | |
|-----|------------------------------------|------------|
| (a) | Estado-membro da notificação | Portugal |
| (b) | Número da notificação | B/PT/21/04 |
| (c) | Data de confirmação da notificação | 01/09/2021 |
| (d) | Título do projeto | |

Estudo clínico Multicêntrico de Fase 3, Aleatorizado, em Dupla Ocultação, Controlado por Placebo, Contínuo e Adaptativo, para determinação de dose e segurança da Transferência Genética mediada por UX701-AAV para o Tratamento da Doença de Wilson

Período de libertação proposto:

Março de 2022 - Março de 2026

2. Notificador

Nome da instituição ou empresa:

Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 840 Memorial Drive Cambridge, MA 02139 EUA

3. Caracterização do OGM

(a) Indicar se o OGM é um:

- | | |
|----------------|-----|
| Viroide | (.) |
| ARN de vírus | (.) |
| ADN de vírus | (X) |
| bactéria | (.) |
| fungo | (.) |
| animal | |
| - mamíferos | (.) |
| - inseto | (.) |
| - peixe | (.) |
| - outro animal | (.) |

especificar filo, classe ...

(b) Identidade do OGM (género e espécie)

Género: Dependoparvovírus

Espécie: Vetor viral adeno-associado recombinante derivado de serótipo de AAV9 que ocorre naturalmente

(c) Estabilidade genética – de acordo com o Anexo IIIa, II, A(10)

O vírus adeno-associado (AAV) é um vírus de ADN de cadeia única que demonstra um elevado grau de estabilidade genética, conforme evidenciado pelo elevado grau de conservação da sequência dos genes rep e cap de múltiplos serótipos de AAV. As homologias de sequência são frequentemente >90% e >80% para os genes rep e cap, respetivamente. Além disso, o AAV usa polimerases do ADN hospedeiro para replicação viral, que são caracterizadas por polimerização de ADN de alta fidelidade e atividade adicional de revisão da exonuclease, levando a uma taxa de erro de replicação de ADN muito baixa, quando comparadas, por exemplo, com as polimerases de ARN usadas pelos vírus de ARN. A estabilidade genética é apoiada pela observação de que os episomas de ADN proviral de AAV, isolados de múltiplas amostras de tecido humano têm, consistentemente, a sequência canónica prevista de rep e cap AAV2.

Pensa-se que ocorreu recombinação homóloga entre os serotipos AAV2 e AAV3, com base na análise filogénica do vírus híbrido AAV2/3, mas esta não foi observada em outros serotipos, apoiando a alegação de que apenas na presumível circunstância rara em que uma célula é infetada simultaneamente por dois serotipos diferentes de AAV e um vírus auxiliar (infecção tripla), estariam reunidas as condições adequadas para a ocorrência dessa recombinação.

Espera-se que o UX701 seja altamente estável a nível genético. A produção do vetor no processo de fabrico e a síntese da segunda cadeia do genoma do vetor dependem da polimerase do ADN hospedeiro δ , levando a uma taxa de erro de replicação do ADN muito baixa. O genoma do vetor UX701 será analisado por PCR digital de gotículas (ddPCR) específica para a subunidade beta da ATP sintase (ATPB) antes da libertação. Também serão sequenciados exemplares de lotes para confirmar a ausência de quaisquer alterações.

4. Está planeada a libertação do mesmo OGM noutras locais da Comunidade (em conformidade com o Artigo 6 (1)) pelo mesmo notificador?

Sim Não

Em caso afirmativo, insira o(s) código(s) do(s) país(es) AT; BE; DE; ES; FR; IT; PL; PT.

5. O mesmo OGM foi notificado para libertação noutras locais da Comunidade pelo mesmo notificador?

Sim Não

Se sim:

- Estado-membro da notificação
- Número da notificação

Utilize os seguintes códigos de país:

Áustria AT; Bélgica BE; Alemanha DE; Dinamarca DK; Espanha ES; Finlândia FI; França FR; Grécia GR; Irlanda IE; Islândia IS; Itália IT; Luxemburgo LU; Países Baixos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suécia SE

6. O mesmo OGM foi notificado para libertação ou colocação no mercado fora da Comunidade pelo mesmo notificador, ou por outro?

Sim Não

Se sim:

- Estado-membro da notificação
- Número da notificação

7. **Resumo do potencial impacto ambiental da libertação dos OGM.**

O UX701 é um vetor de transferência genética do serotipo 9 (AAV9) do vírus adeno-associado (AAV) recombinante, não replicante, que contém a sequência de codificação ATP7B humana modificada para conter apenas os últimos 3 dos 6 domínios de ligação a metais (MBD). A expressão é conduzida por um elemento potenciador específico do fígado e um promotor específico do fígado. O mecanismo de ação do UX701 consiste em entregar o transgene (ATP7B-MBD456) aos hepatócitos, onde é traduzido numa proteína ATP7B funcional, permitindo assim a restauração do metabolismo normal do cobre. Após a transdução, os genomas do vetor UX701 persistem, sobretudo, como concatâmeros epissômicos. O UX701 pode ser eficaz no tratamento de doentes com doença de Wilson.

Não se espera que a libertação do UX701 conforme descrito nesta aplicação resulte em impacto ambiental adverso, incluindo a população de doentes humanos, pelas seguintes razões:

1. Falta de patogenicidade do vírus parental e do OGM: apesar de uma seroprevalência estimada de até 80% para alguns serotipos humanos comuns, não foram identificados efeitos patogénicos do AAV. As modificações que levaram à criação do OGM não aumentaram a patogenicidade (ver ponto 6. abaixo).
2. OGM incompetente em replicação: o UX701 é um vetor AAV recombinante não infeccioso que não tem todos os genes virais AAV e não consegue replicar-se sem funções auxiliares específicas do AAV e atividades do vírus auxiliar. A replicação do UX701 só poderia ocorrer na eventualidade extremamente improvável de uma célula hospedeira transduzida ser coinfetada por AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou vírus do herpes simplex. Se a replicação tivesse ocorrido, os únicos produtos esperados seriam o UX701 e o AAV do tipo selvagem, ambos vírus intrinsecamente não patogénicos.
3. Risco mínimo de transmissão por excreção viral: o UX701 é incompetente em termos de replicação e não se espera que sobreviva, se multiplique ou se disperse caso seja eliminado intacto do doente tratado. As terapêuticas genéticas com base em AAV são conhecidas por serem excretadas através de fluidos corporais. Foi demonstrado consistentemente que os vetores são excretados durante um curto período de tempo, tornando-se depois indetetáveis em fluidos corporais. Espera-se que a carga viral excretada nos fluidos corporais seja baixa, em comparação com a dose necessária para alcançar expressão genética detetável em seres humanos.
4. A excreção de vetor através da saliva, urina e fezes será avaliada durante o estudo clínico UX701-CL301. De acordo com o protocolo UX701-CL301, a excreção do vetor será avaliada por um máximo de 2 anos ou até que sejam obtidas 3 leituras negativas consecutivas (em valores iguais ou inferiores ao limite de deteção do ensaio) para um indivíduo para um determinado tipo de amostra (saliva, urina e fezes).

Os estudos clínicos com outras terapêuticas genéticas com AAV demonstraram que ocorre excreção transitória do vetor após a administração IV de vetores AAV

recombinantes; no entanto, prevê-se que os riscos associados à excreção do vetor sejam baixos. O AAV do tipo selvagem não tem patologia associada conhecida e não consegue replicar-se sem um vírus auxiliar. O UX701 é um vetor AAV9 recombinante não replicante com elevado tropismo hepático e um promotor específico do fígado, do qual os genes AAV nativos necessários para replicação foram removidos e substituídos por uma cassete de transgene. O processo de libertação do produto UX701 inclui testes para confirmar que o UX701 não inclui partículas de AAV9 competentes para replicação.

Mais importante ainda, o ensaio de excreção do vetor deteta cópias do genoma, estejam ou não encapsuladas em partículas virais, e desconhece-se se o ADN do vetor na matriz biológica representa material infeccioso. Não se prevê que a exposição a esta quantidade de vetor, mesmo que infecciosa, possa resultar em qualquer nível de transdução biologicamente significativo, particularmente através de contacto transitório, ou em resposta imunitária.

A exposição mínima, tal como a exposição ambiental, de pessoas que não participantes no estudo não seria em dose suficiente para resultar numa expressão genética significativa em humanos. Além dos potenciais hospedeiros humanos, não se prevê que a exposição ao UX701 afete quaisquer organismos não-alvo, direta ou indiretamente. O risco para os humanos e para o ambiente associado à excreção viral do UX701 é, portanto, insignificante.

5. Risco mínimo de mutagénese insercional: os dados de ratos, cães, primatas não humanos e humanos sugerem que a integração de vetores AAV no genoma hospedeiro é um acontecimento raro, com a maioria do vetor a assimilar-se em episomas concataméricos. Ao contrário dos vetores retrovirais, que codificam proteínas virais para criar quebras de cadeia dupla, quando ocorre a integração do AAV, este fá-lo em quebras cromossómicas preexistentes. Os resultados da integração são deleções nas RTI do AAV e duplicações das sequências do hospedeiro. Em estudos em animais e amostras humanas, não foi estabelecida qualquer correlação clara entre a integração genómica de AAV recombinante e o desenvolvimento de CHC. Além disso, a proteína do transgene UX701 (ATP7B-MBD456) não é um fator de crescimento que possa promover a progressão do tumor, e não está envolvida em vias biológicas que possam iniciar a tumorigénese, como oncogenes.
6. Expressão do transgene específico do tecido: o UX701 revela um tropismo forte para com o fígado após administração IV. A expressão do transgene UX701 é direcionada por um promotor específico do fígado. Conforme observado no estudo de toxicidade de BPL do rato, a transdução de células não hepáticas resulta em nenhuma expressão ou em níveis baixos de expressão que diminuem ao longo do tempo.
7. Risco mínimo associado ao transgene: o vetor viral não contém nenhuma sequência viral, exceto as RTI, que facilitem a expressão do transgene e não conduz à produção de partículas virais ou replicação do ADN. Um estudo de toxicidade e biodistribuição de BPL (dose única em ratinhos em doses baixas, médias e altas) não demonstrou qualquer efeito adverso do UX701 no intervalo de dose clínica proposto. A proteína codificada pelo transgene é uma versão encurtada de uma proteína de ocorrência natural e, portanto, é improvável que seja tóxica para humanos ou outros organismos. Não foram inseridos genes para toxinas, oncogenes potenciais, fatores de crescimento ou outros genes que poderiam ser potencialmente prejudiciais no OGM. Com a administração de UX701 em

humanos, as únicas proteínas estranhas não humanas às quais o sistema imunitário será exposto são as proteínas da cápside do AAV.

8. Mínimo risco associado a respostas imunitárias em doentes: os doentes receberão corticosteroides para minimizar a resposta imunitária às proteínas da cápside viral.

Os resultados do estudo de toxicidade de BPL murino associados à administração de UX701 foram consistentes com as respostas imunitárias esperadas após a administração de um produto de terapêutica genética ou exposição de ratinhos a uma proteína estranha, e incluíram o desenvolvimento de anticorpos anti-AAV9 e anti-ATP7B, aumentos ligeiros em algumas citocinas, e achados macroscópicos e microscópicos no baço. As alterações hematológicas transitórias menores e os achados macroscópicos e microscópicos no baço no Dia 4 recuperaram até ao Dia 29 e não foram considerados adversos. O desenvolvimento de anticorpos anti-ATP7B não foi considerado adverso com base na ausência de toxicidade observada e níveis sustentados de ARNm do transgene, e não afetou a interpretabilidade dos dados de segurança do estudo de toxicidade e biodistribuição de BPL. É de esperar que os animais produzam uma resposta imunitária a uma proteína estranha (humana), e isto não é necessariamente preditivo das respostas em humanos. No entanto, existe um baixo risco potencial de desenvolvimento de anticorpos anti-ATP7B e subsequente perda de hepatócitos e declínio na expressão do transgene após a administração do UX701.

Os doentes serão monitorizados atentamente, em particular nas primeiras semanas após o tratamento, quando o risco de uma resposta imunitária é maior.

9. Resposta das células T: a resposta mediada por células T e o aumento transitório na aminotransferase hepática, o AA relacionado com o produto mais frequente observado em estudos clínicos com transferência genética mediada por AAV, foi um aumento assintomático transitório nas transaminases hepáticas e declínio concomitante na expressão transgénica aproximadamente 7 a 10 semanas após a administração do vetor (Manno 2006, Nathwani 2011a, Nathwani 2014). Em todos os casos, o aumento transitório das transaminases hepáticas resolveu-se sem sequelas clínicas. Colocou-se a hipótese de que esta hepatite viral induzida por vetores se deve à ativação de linfócitos T citotóxicos específicos da cápside (CTL) e destruição de células hepáticas transduzidas (Mingozi 2007). No entanto, em ratos, as células T ativadas contra a cápside do AAV não conseguiram ter como alvo e eliminar hepatócitos transduzidos (Wang 2007, Li 2007, Siders 2009), a menos que o genoma do AAV do tipo selvagem estivesse presente (Li 2007). Para garantir que as elevações potenciais das transaminases hepáticas são monitorizadas atentamente, foram incorporadas medidas de segurança adequadas no estudo. Os testes à função hepática serão avaliados como parte da química clínica, permitindo a rápida deteção de quaisquer elevações após a administração de DTX701; estará disponível no centro um plano de tratamento para minimizar esta potencial resposta imunitária, caso ocorra.

B. Informação relativa aos organismos recetores ou parentais dos quais o OGM é derivado

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

(a) Indicar se o organismo recetor ou parental é um:

(selecione apenas uma opção)

- Viroide (.)
 ARN de vírus (.)
 ADN de vírus (X)
 Bactéria (.)
 fungo (.)
 animal
 - Mamíferos (.)
 - Inseto (.)
 - Peixe (.)
 - outro animal (.)
 (especificar filo, classe) ...
- outro, especificar ...

2. Nome

- (i) ordem e/ou categoria taxonómica superior (para os animais) Vírus de ADN de cadeia única (ssDNA)
 (ii) género Dependoparvovírus
 (iii) espécie Dependoparvovírus adeno-associado A
 (iv) subespécie N/A
 (v) estirpe AAV9
 (vi) patovar (biotipo, ecotipo, raça, etc.) N/A
 (vii) nome comum N/A

3. Distribuição geográfica do organismo

- (a) Nativo, ou estabelecido de outra forma, no país onde a notificação é feita:
 Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

- (b) Nativo, ou estabelecido de outra forma, noutros países da CE:
 (i) Sim (X)

Se sim, indicar o tipo de ecossistema em que se encontra:

- Atlântico (X)
 Mediterrânico (X)
 Boreal (X)
 Alpino (X)
 Continental (X)
 Macaronésiano (X)

- (ii) Não (.)
 (iii) Desconhecido (.)

- (c) É utilizado frequentemente no país onde a notificação é feita?
 Sim (.) Não (X)

- (d) É armazenado frequentemente no país onde a notificação é feita?

Sim (.) Não (X)

4. Habitat natural do organismo

(a) Se o organismo é um microrganismo

Água (.)
solo, vive livremente (.)
solo em associação com sistemas radiculares de plantas (.)
solo em associação com sistemas foliares/caulinares de plantas (.)
outro, especificar Em associação com animais (hospedeiros primários)

(b) Se o organismo for um animal: habitat natural ou agro-ecossistema habitual:
Não aplicável

5. (a) Técnicas de deteção

O AAV pode ser detetado pela reação de cadeia de polimerase quantitativa (qPCR) utilizando iniciadores específicos para o genoma viral.

(b) Técnicas de identificação

O AAV pode ser identificado por qPCR utilizando iniciadores específicos para o genoma viral. Também pode ser identificado pela sequenciação de ADN.

6. O organismo recetor está classificado ao abrigo das regras Comunitárias existentes como estando relacionado com a proteção da saúde humana e/ou do meio ambiente?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar

7. O organismo recetor é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Informações adicionais: o AAV de tipo selvagem é não patogénico e não foi classificado ao abrigo da Diretiva 2000/54/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de setembro de 2000, sobre a proteção de trabalhadores contra riscos associados a exposição a agentes biológicos durante o trabalho. O AAV não tem efeitos patogénicos conhecidos, embora a seroprevalência estimada de alguns serótipos humanos frequentes seja de até 80% (European Parliament and of the Council 2000). Consequentemente, o AAV cumpre a definição de agente biológico do grupo 1 de acordo com a Diretiva 2000/54/CE (um agente biológico com baixa probabilidade de causar doença humana).

Se sim:

(a) para quais dos organismos seguintes:

seres humanos (.)
animais (.)
plantas (.)
outra (.)

- (b) facultar a informação relevante especificada no Anexo III A, ponto II. (A)(11)(d) da Diretiva 2001/18/CE
Não aplicável

8. Informação relativa à reprodução

- (a) Tempo de geração em ecossistemas naturais:
O AAVr é de replicação defeituosa, pelo que o tempo de geração é variável, dependendo da presença ou ausência de AAV do tipo selvagem e de um vírus auxiliar.
- (b) Tempo de geração nos ecossistemas em que a libertação terá lugar:
O AAVr é de replicação defeituosa, pelo que o tempo de geração é variável, dependendo da presença ou ausência de AAV do tipo selvagem e de um vírus auxiliar.
- (c) Forma de reprodução: Sexual N/A Assexual N/A
- (d) Fatores que afetam a reprodução:
A presença de um vírus auxiliar, como o adenovírus ou o vírus herpes simplex, promove a expressão genética do AAV, a replicação do genoma e a produção de partículas virais. Na ausência de um vírus auxiliar, o AAV do tipo selvagem é incompetente na replicação. Refira-se que o OGM final, UX701, é incompetente para replicação mesmo na presença de um vírus auxiliar, devido à remoção dos genes *rep* e *cap* virais.

9. Capacidade de sobrevivência

- (a) capacidade de formar estruturas que melhoram a sobrevivência ou a dormência:
- | | | |
|--------|-----------------------------|---|
| (i) | endosporos | (.) |
| (ii) | quistos | (.) |
| (iii) | esclerotia | (.) |
| (iv) | esporos assexuados (fungos) | (.) |
| (v) | esporos sexuais (fungos) | (.) |
| (vi) | ovos | (.) |
| (vii) | pupas | (.) |
| (viii) | larvas | (.) |
| (ix) | outro, especificar | O AAV não forma estruturas de sobrevivência |
- (b) fatores relevantes que afetam a capacidade de sobrevivência:
Os membros da família parvovírus, como o AAV, são vírus estáveis que podem persistir no ambiente durante períodos de tempo prolongados (que se pensa serem da ordem de várias semanas). As partículas de AAV são resistentes a uma ampla gama de pH (pH 3-9) e podem resistir a temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). O AAV não forma estruturas de sobrevivência. No entanto, tal como com todos os vírus, a replicação do AAV não pode ocorrer fora de uma célula hospedeira.

10. (a) Formas de disseminação

O AAV poderá ser transmitido através de contacto direto ou indireto. O AAV pode ser transmitido por inalação, ingestão e, possivelmente, transmissão sexual.

(b) Fatores que afetam a disseminação

A replicação do vírus só é possível em células hospedeiras que tenham sido coinfectadas com um vírus auxiliar (por exemplo, adenovírus, vírus do herpes simplex). Refira-se que o OGM final, UX701, é incompetente para replicação mesmo na presença de um vírus auxiliar, devido à remoção dos genes *rep* e *cap* virais.

11. Modificações genéticas anteriores do organismo recetor ou parental já notificadas para libertação no país onde é feita a notificação (apresentar os números de notificação)
Nenhuma libertação do UX701 foi notificada em Portugal.

C. Informação relativa à modificação genética

1. Tipo de modificação genética

- | | | |
|-------|-------------------------------|-----|
| (i) | inserção de material genético | (X) |
| (ii) | deleção de material genético | (X) |
| (iii) | substituição de base | (.) |
| (iv) | fusão celular | (.) |
| (v) | outra, especificar ... | |

2. Resultado pretendido da modificação genética

O resultado pretendido da modificação genética foi gerar um vetor AAV recombinante sem genes virais, de modo a que o vetor fosse incompetente em termos de replicação e servisse apenas para introduzir o transgene e incluir a codificação de sequência para ATP7B modificado para causar a substituição da proteína ausente e, assim, permitir o tratamento de doentes com doença de Wilson. O UX701 contém um gene que codifica um gene truncado, mas funcional, do gene humano ATP7B (ATP7B-MBD456). A expressão é direcionada por um promotor específico do fígado. Em estudos animais, a biodistribuição do UX701 demonstrou transferência genética predominante para o tecido hepático. Prevê-se que a administração de UX701 resulte na expressão do transgene ATP7B modificado na proteína ATP7B funcional e melhore a condição dos participantes do estudo.

3. (a) Utilizou-se algum vetor no processo de modificação?
Sim (X) Não (.)

Em caso negativo, avance diretamente para a pergunta 5.

- (b) Se sim, o vetor encontra-se total ou parcialmente presente no organismo modificado?
Parcialmente Sim (X) Não (.)

Em caso negativo, avance diretamente para a pergunta 5.

4. Se a resposta a 3(b) for sim, fornecer a informação seguinte

(a) Tipo de vetor

plasmídeo	(X)
bacteriófago	(.)
vírus	(.)
cosmídeo	(.)
elemento transponível	(.)
outro, especificar	...

(b) Identidade do vetor

Plasmídeo compreendendo a região do genoma do vetor, bem como os genes *rep* do serotipo 2 do AAV (AAV2) e *cap* do serotipo 9 do AAV (AAV9) necessários para a amplificação e acondicionamento do ADN do vetor (pDTX.hATP7B_MBD-456.701)

(c) Faixa hospedeira do vetor

Células mamíferas (PCLC-0047 - linha celular produtora de HeLa, contendo um plasmídeo pDTX.hATP7B_MBD-456.701 integrado de forma estável). Foram utilizadas células NEB Stable de *Escherichia coli* para propagar o plasmídeo pDTX.hATP7B_MBD-456.701.

(d) Presença no vetor de sequências que resultem num fenótipo selecionável ou identificável

Sim (X) Não (.)

resistência a antibióticos	(X)
outro, especificar	...

Indicação do gene de resistência a antibióticos que é inserido
Canamicina, Puromicina

(e) Fragmentos constituintes do vetor

O nucleótido de 4,5 kb do genoma de vetor AAV contém o ADN complementar (ADNc) do transgene ATP7B-MBD456, um promotor e potenciador de transtirretina (TTR) específico do fígado, um intrão do vírus símio 40 (SV40) e uma sequência de poliadenilação (poliA) do SV40. Toda a cassette de expressão é ladeada por sequências de repetição terminal invertidas (RTI) do serotipo 2 de AAV (AAV2). Apenas o genoma do vetor está presente no OGM final. Além disso, o plasmídeo pDTX.hATP7B_MBD-456.701 usado para originar os viriões contém o gene *rep* do AAV2 e o gene *cap* do AAV9, o gene para resistência à puromicina - incluído no plasmídeo para seleção de integradores estáveis nas células HeLa pós-transfecção, enquanto o gene para resistência à canamicina e uma origem de replicação estão incluídos para a produção de plasmídeo em *Escherichia coli*. Os elementos plasmídeos adicionais não são transferidos para o genoma do OGM final.

(f) Método para a introdução do vetor no organismo recetor

(i) transformação	(.)
(ii) eletroporação	(.)
(iii) macroinjeção	(.)

- (iv) microinjeção (.)
- (v) infecção (.)
- (vi) outro, especificar Transfeição de células de mamíferos com plasmídeo do genoma do vetor (incluindo genes rep e cap), e um vírus auxiliar, resultando na produção de partículas do vetor recombinante.

5. Se a resposta à pergunta B.3(a) e (b) for não, qual foi o método utilizado no processo de modificação?

- (i) transformação (.)
- (ii) microinjeção (.)
- (iii) microencapsulação (.)
- (iv) macroinjeção (.)
- (v) outro, especificar ...

6. Composição da inserção

(a) Composição da inserção

O genoma de vetor contém um promotor e potenciador de transtirretina (TTR) específico do fígado, um intrão do vírus símio 40 (SV40), o ADNc do transgene ATP7B-MBD456 e uma sequência de poliadenilação (poliA) do SV40. Toda a cassette de expressão é ladeada por sequências de repetição terminal invertidas (RTI) do serotipo 2 de AAV (AAV2).

(b) Origem de cada parte constituinte da inserção

- Potenciador de TTR específico do fígado: *Mus musculus*
- Promotor de TTR específico do fígado: *Homo sapiens*
- Intrão T pequeno de SV40: poliomavírus 1 de *Macaca mulatta*
- ADNc do transgene ATP7B-MBD456: *Homo sapiens*
- Sinal SV40 poli(A): poliomavírus 1 de *Macaca mulatta*
- RTI: AAV2

(c) Função pretendida de cada parte constituinte da inserção no OGM

- Potenciador de TTR específico do fígado: destinado a melhorar a expressão do transgene específico do fígado
- Promotor de TTR específico do fígado: destinado a direcionar a expressão do transgene específico do fígado
- Intrão T pequeno de SV40: destina-se a ajudar na expressão do transgene
- ADNc do transgene ATP7B-MBD456: a transferência genética pode ser eficaz para o tratamento de doentes com doença de Wilson, uma vez que a doença é causada por mutações no gene ATP7B que afetam a expressão ou atividade da proteína ATP7B com metabolismo de cobre comprometido
- Sinal SV40 poli(A): terminação da transcrição do transgene e poliadenilação eficiente do ARNm de ATP7B-MBD456
- RTI: são necessárias para replicação do ADN de AAVr e acondicionamento em viriões

(e) Localização da inserção no organismo hospedeiro

- num plasmídeo livre (.)
- integrada no cromossoma (.)
- outro, especificar [genoma viral de ssDNA](#)

(f) A inserção contém partes cujos produtos ou funções não sejam conhecidos?
 Sim (.) Não (X)
 Se sim, especificar ...

D. Informação sobre o(s) organismo(s) a partir do(s) qual(uais) a inserção é derivada

1. Indicar se é um(a):

- Viroide (.)
- ARN de vírus (.)
- ADN de vírus (.)
- bactéria (.)
- fungo (.)
- animal
 - mamíferos (X)
 - inseto (.)
 - peixe (.)
 - outro animal (.)
 (especificar filo, classe) ...
- outro, especificar ...

2. Nome completo

- | | |
|--|------------------------------|
| (i) Ordem e/ou categoria taxonómica superior (para os animais) | Primatas |
| (ii) nome da família para plantas | N/A |
| (iii) género | Homo |
| (iv) espécie | Homo sapiens |
| (v) subespécie | N/A |
| (vi) estirpe | N/A |
| (vii) cultivar/linha de reprodução | N/A |
| (viii) patovar | N/A |
| (ix) nome comum | Humano |

3. O organismo é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, especificar o seguinte:

(b) para quais dos organismos seguintes:

- seres humanos (.)
- animais (.)
- plantas (.)
- outro ...

- b) as sequências doadas estão de alguma forma envolvidas nas propriedades patogênicas ou nocivas do organismo?
Sim (.) Não (.) Desconhecido (.)

Se sim, facultar a informação relevante ao abrigo do Anexo III A, ponto II(A)(11)(d):

N/A

4. O organismo dador encontra-se classificado ao abrigo das regras Comunitárias existentes relacionadas com a proteção da saúde humana e do meio ambiente, como a Diretiva 90/679/CEE relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar ...

5. Os organismos dador e recetor fazem naturalmente trocas de material genético?

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

E. Informação relativa ao organismo geneticamente modificado

1. Traços genéticos e características fenotípicas do organismo recetor ou parental que tenham sido alterados em resultado da modificação genética

(a) o OGM é diferente do recetor no que respeita à capacidade de sobrevivência?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar ...

(b) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita ao modo e/ou à taxa de reprodução?

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

Especificar:

O genoma viral do UX701 foi significativamente modificado em comparação com o vírus parental para o tornar incompetente para replicação. Os genes *rep* e *cap* do AAV foram substituídos por uma cassette de expressão eucariótica, e apenas as sequências virais de RTI, que são sequências de ADN não codificantes (<300 bp), foram retidas. Portanto, o UX701 não contém genes codificadores virais nativos.

O AAV do tipo selvagem requer a presença de um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou o vírus do herpes simplex para replicar. A replicação do UX701 só poderia ocorrer na eventualidade extremamente improvável de uma célula hospedeira transduzida ser coinfetada por AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou vírus do herpes simplex.

(c) O OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita à disseminação?

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

Especificar

Como a replicação do UX701 só poderia ocorrer na eventualidade extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada por dois vírus separados, um AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou vírus do herpes simplex, a probabilidade de disseminação é inferior à do AAV do tipo selvagem.

- (d) O OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita à patogenicidade?
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
Especificar

Não são conhecidos efeitos patogénicos do AAV do tipo selvagem em humanos. Não se prevê que a introdução da cassete de expressão, que codifica o ATP7B modificado, resulte no desenvolvimento de patogenicidade. Assim, não se tem conhecimento nem se prevê que o AAV do tipo selvagem ou o UX701 seja patogénico. Espera-se que a remoção de genes virais na criação do vetor reduza ainda mais qualquer risco de patogénese.

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

O AAV é um vírus de ADN de cadeia única que demonstra um elevado grau de estabilidade genética; com base nisto, prevê-se que o UX701 também seja geneticamente estável. A integridade do genoma do vetor foi confirmada.

3. O OGM é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

a) Para quais dos organismos seguintes?

seres humanos	(.)
animais	(.)
plantas	(.)
outro	...

(b) facultar a informação relevante especificada no Anexo III A, pontos II(A)(11)(d) e II(C)(2)(i)

O AAV de tipo selvagem é não patogénico e não foi classificado ao abrigo da Diretiva 2000/54/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de setembro de 2000, sobre a proteção de trabalhadores contra riscos associados a exposição a agentes biológicos durante o trabalho. O AAV não tem efeitos patogénicos conhecidos, embora a seroprevalência estimada de alguns serótipos humanos frequentes seja de até 80% (European Parliament and of the Council 2000). Consequentemente, o AAV cumpre a definição de agente biológico do grupo 1 de acordo com a Diretiva 2000/54/CE (um agente biológico com baixa probabilidade de causar doença humana).

Um grande corpo de dados gerados ao longo dos últimos ~20 anos em mais de 2000 doentes (clinicaltrials.gov) sugere que os riscos de segurança associados à transferência genética de AAV são negligenciáveis.

4. Descrição dos métodos de identificação e deteção
- (a) Técnicas utilizadas para detetar o OGM no meio ambiente
O UX701 pode ser detetado por qPCR e ddPCR.
 - (b) Técnicas utilizadas para identificar o OGM
O UX701 pode ser identificado por qPCR, ddPCR e sequenciação.

F. Informação relativa à libertação

1. Finalidade da libertação (incluindo quaisquer potenciais benefícios ambientais significativos que possam ser esperados)

Estudo de Fase 1/2/3, de terapêutica genética em adultos com UX701 em participantes com doença de Wilson.

2. O local de libertação é diferente do habitat natural, ou do ecossistema, no qual o organismo recetor ou parental é regularmente utilizado, armazenado ou encontrado?

Sim (.) Não (X)

3. Informação relativa à libertação e à área envolvente

- (a) Localização geográfica (região administrativa e, quando adequado, referência em grelha):

Centro do estudo 1	Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E. – Hospital de Santa Maria Avenida Prof. Egas Moniz 1649-035 Lisboa, Portugal
Centro do estudo 2	Centro Hospitalar de São João, E.P.E Alameda Do Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto, Portugal

- (b) Dimensão do centro do estudo (m²):

(i) local de libertação real (m²): Não aplicável. Não pode ser definida uma dimensão específica para o local de libertação, pois o UX701 será administrado a doentes como parte de um ensaio clínico.

(ii) local de libertação mais amplo (m²): Não aplicável. Não pode ser definida uma dimensão específica para o local de libertação, pois o UX701 será administrado a doentes como parte de um ensaio clínico.

- (c) Proximidade de biótipos ou áreas protegidas internacionalmente reconhecidos (incluindo reservatórios de água potável), que possam ser afetados:

Não aplicável. O UX701 será administrado através de uma única perfusão intravenosa num ambiente hospitalar. Por conseguinte, não se prevê que entre em contacto com quaisquer biótopos reconhecidos ou áreas protegidas.

- (d) Flora e fauna, incluindo culturas agrícolas, animais de criação e espécies migratórias, que possam potencialmente interagir com o OGM:

A administração do UX701 terá lugar apenas num ambiente hospitalar controlado; por conseguinte, não se prevê que entre em contacto com plantas, animais ou solo.

4. Método e quantidade da libertação

- (a) Quantidades de OGM a libertar:

A dosagem de UX701 será baseada no peso do participante no ensaio clínico. Os participantes aleatorizados para o ME receberão uma das seguintes doses:

- Dose 1: $5,0 \times 10^{12}$ GC/kg

- Dose 2: $1,0 \times 10^{13}$ GC/kg
- Dose 3: $2,0 \times 10^{13}$ GC/kg

Prevê-se o recrutamento de aproximadamente 90 doentes a nível global, 4 dos quais em Portugal.

(b) **Duração da operação:**

A duração planeada da participação do participante, definida como o período decorrido desde a data em que o participante fornece o consentimento informado por escrito até à conclusão da consulta de Fim do Estudo, inclui um período de seleção de até 12 semanas e um período de seguimento total de, pelo menos, 104 semanas; no entanto, o UX701 é administrado apenas uma vez por perfusão IV e o restante do estudo destina-se à observação dos efeitos do tratamento.

(c) **Métodos e procedimentos para evitar e/ou minimizar a disseminação dos OGM para além do local de libertação**

O UX701 será enviado para os centros do estudo de acordo com as recomendações padrão para o transporte de materiais com risco biológico. O UX701 vai ser armazenado, preparado e administrado por profissionais qualificados, em ambiente hospitalar e administrado apenas a doentes que cumpram os critérios de inclusão no estudo clínico UX701-CL301.

O pessoal seguirá as políticas de resíduos e eliminação de acordo com os requisitos locais do centro para eliminar os consumíveis utilizados na preparação e administração do OGM. A utilização de objetos perfurocortantes será mantida ao mínimo.

O UX701 é um medicamento experimental (ME) libertado por uma Pessoa Qualificada (PQ) localizada num Estado-Membro da União Europeia para utilização em ensaios clínicos, após cumprir especificações definidas em termos de qualidade e segurança do medicamento para administração a participantes humanos de acordo com o protocolo do estudo clínico. Além disso, é utilizado e aprovado de acordo com o protocolo do estudo clínico por agências reguladoras e Comissões de Ética no país onde o estudo será realizado. Por este motivo, a cadeia de fornecimento do ME e a sua gestão no centro são regidas no contexto dos regulamentos do ensaio clínico, lei local e diretrizes relevantes para receção, armazenamento, manuseamento, dispensa, contabilidade e devolução do ME. O Manual de Farmácia do UX701-CL301 e o material de formação localizados nos centros fornecem instruções ao pessoal de farmácia e à equipa clínica sobre a utilização, armazenamento e destruição do ME. Também inclui instruções para documentar o controlo do ME desde o momento da receção no centro do ensaio até à contabilização final e destruição. Além disso, descreve os processos necessários para a gestão e documentação de quaisquer problemas, tais como expedição ou armazenamento, variações de temperatura e comunicação de reclamações técnicas relacionadas com o medicamento.

Os riscos relacionados com a libertação para o ambiente do OGM ou riscos para o pessoal no caso de haver uma violação na integridade do recipiente e/ou armazenamento ou derrame acidental no centro ou durante o envio/armazenamento, são considerados insignificantes. O OGM só será tratado por pessoal delegado e com

formação e, no caso de ocorrer um derrame, o produto não é patogénico nem replicativo, limitando a disseminação e os riscos para o ambiente ou para o pessoal.

Os doentes irão receber o UX701 por perfusão IV única num ambiente clínico e serão monitorizados durante, pelo menos, 6 horas após a administração do ME e até o Investigador determinar que o participante está clinicamente estável e seguro para receber alta. Os sinais vitais serão medidos antes da administração da dose, aproximadamente 1 hora (\pm 5 minutos) e 4 horas (\pm 15 minutos) após o início da perfusão do ME e antes da alta.

Além disso, a excreção do UX701 será avaliada ao longo da participação no estudo do participante. Isto indicará quando a excreção do vetor na saliva, urina e fezes tiver terminado. Como o UX701 não é replicativo, as partículas virais excretadas não conseguem multiplicar-se e, assim, a disseminação do OGM é inerentemente limitada.

5. Descrição breve das condições ambientais médias (clima, temperatura, etc.)
Não aplicável. A administração de UX701 irá ocorrer apenas num ambiente hospitalar controlado.

6. Dados relevantes relativos a libertações anteriores realizadas com o mesmo OGM, se as houver, sobretudo relacionadas com os potenciais impactos ambientais e para a saúde humana devido à libertação.

O UX701 foi administrado a ratinhos (ratinhos C57BL/6J do tipo selvagem e modelo de rato de leite tóxico da doença de Wilson (ratinhos tx-J)) e macacos cinomolgos normais.

O UX701 será administrado em humanos pela primeira vez sob as condições controladas do ensaio clínico UX701-CL301.

G. Interações do OGM com o ambiente e potencial impacto no ambiente, se significativamente diferente do organismo recetor ou parental

1. Nome do organismo alvo (se aplicável)

(i)	Ordem e/ou categoria taxonómica superior (para os animais)	Primatas
(ii)	nome da família para plantas	N/A
(iii)	género	Homo
(iv)	espécie	<i>Homo sapiens</i>
(v)	subespécie	N/A
(vi)	estirpe	N/A
(vii)	cultivar/linha de reprodução	N/A
(viii)	patovar	N/A
(ix)	nome comum	Humano

2. Mecanismo e resultado previstos da interação entre os OGM libertados e o organismo-alvo (se aplicável)

O UX701 contém o ADNc codificante de uma proteína ATP7B humana encurtada. O AAV9 tem um tropismo forte para o fígado e outros tecidos. A expressão do transgene no UX701 é orientada por um promotor específico do fígado e encapsidada dentro de uma cápside de AAV9. Espera-se que a administração de UX701 resulte na expressão do transgene principalmente nos tecidos hepáticos.

A transferência genética do ADNc do transgene ATP7B-MBD456 pode ser eficaz para o tratamento de doentes com doença de Wilson, uma vez que a doença é causada por mutações no gene ATP7B que afetam a expressão ou atividade proteica, conduzindo a metabolismo de cobre comprometido em doentes com doença de Wilson.

3. Quaisquer outras interações potencialmente significativas com outros organismos no meio ambiente

Pessoas além dos participantes humanos que recebem o medicamento não serão expostas a níveis de UX701 que possam representar um perigo potencial. A exposição mínima, como a exposição ambiental, de organismos que não os participantes que recebem UX701 como parte do estudo não seria de dose suficiente para representar expressão genética significativa ou potenciais riscos de segurança. Como o UX701 também é incompetente para replicação, é de esperar que o vetor seja rapidamente eliminado de quaisquer organismos não alvo sem causar quaisquer efeitos nocivos.

4. É provável que ocorra seleção pós-libertação, como, por exemplo, aumento da competitividade ou da invasividade do OGM?
 Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
 Dar detalhes
 Como o UX701 não se consegue replicar, não é possível ocorrer a seleção pós-libertação.
5. Tipo de ecossistemas nos quais o OGM poderia disseminar-se a partir do local de libertação e nos quais poderia estabelecer-se
 Como o UX701 não se consegue replicar, não é de esperar que se dissemine para o ambiente de forma significativa, e não é de esperar que se estabeleça em nenhum ecossistema.
6. Nome completo de organismos não alvo que (tendo em conta a natureza do ambiente recetor) podem ser significativamente prejudicados involuntariamente pela libertação do OGM
 N/A
- | | | |
|--------|--|-----|
| (i) | ordem e/ou categoria taxonómica superior (para os animais) | N/A |
| (ii) | nome da família para plantas | N/A |
| (iii) | género | N/A |
| (iv) | espécie | N/A |
| (v) | subespécie | N/A |
| (vi) | estirpe | N/A |
| (vii) | cultivar/linha de reprodução | N/A |
| (viii) | patovar | N/A |
| (ix) | nome comum | N/A |
7. Probabilidade de trocas genéticas in vivo
- (a) do OGM para outros organismos no ecossistema de libertação:
 É de esperar que o genoma do vetor UX701 seja transferido para os tecidos dentro do corpo dos doentes. Após a transdução, os genomas do vetor UX701 persistem, sobretudo, como concatâmeros epissómicos. Uma vez que o UX701 não é replicativo e só se espera que seja excretado pelos fluidos corporais dos participantes do estudo de forma limitada, a transmissão e transferência genética para organismos que não os participantes do estudo é considerada improvável.
- (b) de outros organismos para o OGM:
 A probabilidade de recombinação homóloga com vírus relacionados que podem levar a variantes do OGM é fortemente reduzida, sendo as RTI as únicas sequências virais que permanecem no vetor, perfazendo apenas 6,5% da sequência final do vetor. Não é de esperar que o ADN de qualquer organismo possa ser transferido para os epissomas virais e seja incorporado no genoma do UX701.
- (c) consequências prováveis da transferência genética:
 Embora a recombinação entre o UX701 e um AAV do tipo selvagem para gerar um genoma de vetor híbrido que contenha tanto o transgene como os genes *rep* e *cap* do AAV permaneça uma possibilidade teórica, tal molécula, mesmo se gerada numa célula, não seria replicada, a menos que também estivesse presente um adenovírus/vírus da herpes auxiliar. O AAV possui um limite de acondicionamento de aproximadamente 5 kb (Wu, Yang, and Colosi 2010), e prevê-se que uma molécula híbrida de genes *rep-cap* mais a cassette de expressão ATP7B-MBD456

exceda este limite, tendo ~9 kb. Os riscos associados à transferência genética de AAV do tipo selvagem para o UX701 são, portanto, considerados insignificantes.

8. Indicar referências de resultados relevantes (se disponíveis) de estudos de comportamento e de características do OGM e do respetivo impacto ecológico, realizados em ambientes naturais simulados (por ex., microcosmos, etc.):
Estes estudos não foram realizados com o UX701.
9. Possíveis interações ambientalmente significativas com processos biogeoquímicos (se diferentes do organismo recetor ou parental)
Não se conhece, nem é de prever, que o UX701 tenha impacto em processos biogeoquímicos.

H. Informação relativa à monitorização

1. Métodos para a monitorização dos OGM
A excreção do vetor será monitorizada de perto. Outros métodos para monitorizar os efeitos do UX701 incluem avaliações de segurança e eficácia.
2. Métodos para a monitorização dos efeitos no ecossistema
A presença de UX701 em fluidos corporais após a administração de UX701 a participantes incluídos no estudo clínico UX701-CL301 será determinada por qPCR. Não estão previstos outros métodos.
3. Métodos para a deteção da transferência do material genético doado do OGM para outros organismos
A transferência do genoma do vetor para os participantes do estudo será detetada por qPCR.
4. Dimensão da área de monitorização (m²)
Não aplicável; as técnicas de monitorização só serão utilizadas no que respeita à excreção do vetor nos fluidos corporais dos doentes.
5. Duração da monitorização
Os dados de excreção serão recolhidos com o estudo clínico UX701-CL301, que se prevê proporcionar uma caracterização definitiva do perfil de excreção viral em doentes com doença de Wilson. Neste estudo, prevê-se a colheita de amostras de saliva, urina e fezes de, aproximadamente, 90 participantes aleatorizados. Isto inclui participantes incluídos que serão aleatorizados para a coorte de placebo, considerando que lhes será oferecida a possibilidade de receber a administração de UX701 de acordo com o protocolo UX701-CL301. De acordo com o protocolo, o número mínimo esperado de participantes planeados para receber UX701 é de 48 participantes (ou seja, coortes de dose do ME). Serão realizadas avaliações de segurança e eficácia ao longo de toda a duração do estudo UX701-CL301.

Além disso, após conclusão do UX701-CL301, todos os participantes que receberam uma dose total ou parcial de UX701 serão incluídos num Programa de Monitorização da Doença (PMD) que irá avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do UX701 durante um total de, aproximadamente, 4 anos (ou seja, um mínimo de 5 anos de seguimento total a partir do momento da administração do UX701 no estudo UX701-CL301).

6. Frequência da monitorização
Consulte a secção H.5.

I. Informação sobre a pós-libertação e o tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-libertação do centro

Na eventualidade de o conteúdo do(s) frasco(s) de UX701 ou de o medicamento diluído para perfusão ser acidentalmente libertado e entrar em contacto com materiais de envio ou superfícies de farmácia/hospitalares, o derrame deve ser descontaminado e removido de acordo com as práticas institucionais.

Os consumíveis (incluindo mas não limitados a luvas, máscaras, seringas, agulhas e tubos) e todos os materiais descartáveis que entrem em contacto com o medicamento experimental devem ser eliminados de acordo com as políticas e práticas institucionais individuais. Por exemplo, os materiais são eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de risco biológico e descontaminados por autoclave ou incineração, ou ambos.

Os materiais não descartáveis devem ser descontaminados em conformidade com os requisitos institucionais locais.

2. Tratamento do OGM pós-libertação

O UX701 tem de ser armazenado num congelador seguro a uma temperatura controlada ≤ -60 °C. É necessária monitorização contínua da temperatura no local onde o UX701 estiver armazenado. Se o registo não puder ser preenchido aos fins de semana, tem de existir um método para determinar se ocorreu uma variação de temperatura. Serão recolhidas cópias do registo de temperatura pelo Monitor de Farmácia Sem Ocultação. Apenas a equipa do estudo autorizada deverá ter acesso ao UX701.

A devolução e destruição de frascos para injetáveis usados e não usados de UX701 devem ser suspensas no centro do estudo até que a contabilização do medicamento do estudo tenha sido realizada pelo Monitor de Farmácia Sem Ocultação — exceto se esta prática não estiver em linha com as políticas e procedimentos da instituição. Se os procedimentos internos da farmácia do centro não permitirem que os frascos para injetáveis utilizados, parcialmente utilizados ou desperdiçados sejam retidos para contabilização do medicamento do estudo, no mínimo, a embalagem do frasco original e os rótulos devem ser retidos para contabilização posterior pelo Promotor ou representante autorizado. Todos os frascos para injetáveis não utilizados têm de ser mantidos nas condições de conservação exigidas (≤ -60 °C [-76 °F]); os frascos para injetáveis utilizados/parcialmente utilizados podem ser conservados à temperatura ambiente. Os frascos para injetáveis não utilizados serão devolvidos a um armazém designado, conforme necessário. Os frascos para injetáveis utilizados/parcialmente utilizados podem ser eliminados no centro de acordo com os requisitos locais, depois de o Monitor de Farmácia Sem Ocultação concluir a contabilização e dar aprovação.

Após a conclusão da contabilização do medicamento do estudo e da reconciliação de todo o medicamento do estudo fornecido ao centro, o Promotor tem de autorizar a destruição de qualquer medicamento restante ou de frascos para injetáveis vazios no centro. Se a destruição no centro não for possível, contacte o seu Monitor de Farmácia Sem Ocultação para obter instruções de devolução.

É da responsabilidade do IP: 1) garantir que o Monitor de Farmácia Sem Ocultação deu autorização por escrito, instruindo o centro clínico para destruir no local ou devolver ao

depósito o número identificado de frascos para injetáveis do medicamento do estudo usados e/ou não usados, e 2) garantir que os registos apropriados da eliminação ou devolução sejam documentados e mantidos no Dossier de Farmácia.

3. (a) Tipo e quantidade de resíduos gerados
- Frascos para injetáveis 6R fechados contendo resíduos de UX701. O número de frascos para injetáveis de UX701 enviados para o centro é variável, dependendo do peso do participante, e pode ser entre 3 e 24 frascos para injetáveis.
 - Materiais utilizados para a preparação e administração do medicamento do estudo, por exemplo, saco de solução salina, conjunto de administração IV, seringas, agulhas
 - Equipamento de proteção individual, por exemplo, luvas, máscaras
3. (b) Tratamento de resíduos
Consultar o tratamento pós-libertação [I.2](#).

J. Informação sobre planos de resposta de emergência

1. Métodos e procedimentos para o controlo da disseminação dos OGM em caso de disseminação inesperada

Os procedimentos para utilização de todos os lotes de UX701 são descritos na Ficha de Dados de Segurança do Material (FDS) específica do componente, anexada ao Manual de Farmácia do UX701-CL301. Além disso, antes de receber qualquer ME, será enviado um Dossier de Farmácia para os centros, que incluirá, no mínimo, o Manual de Farmácia do UX701-CL301 e todos os Anexos, incluindo instruções para a gestão e eliminação do UX701, que devem ser seguidas por todo o pessoal responsável pelo transporte, preparação, administração, eliminação do medicamento UX701 ou equipamento/consumíveis que tenha entrado em contacto com o medicamento designado para utilização no estudo clínico. Em caso de lesão, o pessoal seguirá os procedimentos institucionais locais. **Tabela 1** resume os procedimentos adicionais que devem ser utilizados pela equipa para gerir incidentes relacionados com o UX701.

Tabela 1: Gestão de incidentes que envolvem o UX701

Incidente	Procedimento
Derrame acidental	Na eventualidade de o conteúdo do(s) frasco(s) de UX701 ou de o medicamento diluído para perfusão ser acidentalmente libertado e entrar em contacto com materiais de envio ou superfícies de farmácia/hospitalares, o derrame deve ser descontaminado e removido de acordo com as práticas institucionais.
Lesão por objetos perfurocortantes	O UX701 é armazenado em frascos para injetáveis de vidro. É necessário cuidado durante a manipulação dos frascos para injetáveis. A utilização de agulhas deve ser mantida no mínimo necessário. Em caso de lesão, siga os procedimentos institucionais locais e comunique ao Monitor da Farmácia Sem Ocultação para encaminhamento.
Contacto com a pele, olhos e vestuário.	Siga os procedimentos institucionais locais relativos à utilização de materiais com risco biológico.
Partículas visíveis	Contacte imediatamente o seu Monitor de Farmácia Sem Ocultação

Quebra de frasco(s) para injetáveis	Contacte imediatamente o seu Monitor de Farmácia Sem Ocultação. Não administre a dose ao participante. Será realizada uma avaliação do evento e a determinação do número de frascos para injetáveis que requerem substituição, dependendo do ponto no processo no qual o incidente ocorreu.
-------------------------------------	---

2. **Métodos para remoção do(s) OGM(s) das áreas potencialmente afetadas**
Qualquer área de superfície acidentalmente exposta ao conteúdo do(s) frasco(s) para injetáveis de UX701 ou produto diluído para perfusão deve ser descontaminada e o derrame deve ser removido de acordo com as práticas institucionais.

Os consumíveis (incluindo mas não limitados a luvas, máscaras, seringas, agulhas e tubos) e todos os materiais descartáveis que entrem em contacto com o medicamento experimental devem ser eliminados de acordo com as políticas e práticas institucionais individuais. Por exemplo, os materiais são eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de risco biológico e descontaminados por autoclave ou incineração, ou ambos.

Os materiais não descartáveis devem ser descontaminados em conformidade com os requisitos institucionais locais.
3. **Métodos para a eliminação ou higienização de plantas, animais, solos, etc., que possam ter sido expostos durante ou após a disseminação**
A administração do UX701 terá lugar apenas num ambiente hospitalar controlado; por conseguinte, não se prevê que entre em contacto com plantas, animais ou solo. Além disso, o UX701 não é capaz de infetar plantas ou micróbios.
4. **Planos para a proteção da saúde humana e do meio ambiente em caso de ocorrência de um efeito indesejável**
O pessoal seguirá a lei local e os procedimentos institucionais para o manuseamento e eliminação de organismos geneticamente modificados. Além disso, recomendações de segurança e orientações sobre a gestão de incidentes relacionados com o UX701 são fornecidas nas instruções de segurança para investigadores e equipas incluídas nesta submissão. Todos os doentes serão cuidadosamente monitorizados para deteção de quaisquer reações adversas durante este estudo. Uma comissão de monitorização de dados (DMC) independente será responsável por monitorizar dados de segurança no decurso do estudo UX701-CL301.

Referências:

- European Parliament and of the Council. 2000. 'Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work,'
- Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, et al. (2006) Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 12: 342-347.
- Mingozzi, F. (2007) CD8+ T-cell responses to adeno-associated virus capsid in humans. *Nature Medicine* Volume 13, No. 4, 419-422

Nathwani AC, Rosales C, McIntosh J, et al. (2011a) Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins. *Mol Ther* 19: 876-885.

Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. (2014) Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 371: 1994-2004.

Wu, Z., H. Yang, and P. Colosi. 2010. 'Effect of genome size on AAV vector packaging', *Mol Ther*, 18: 80-6.