

		Número notificação	B/PT/25/03
		Data entrada	07/08/2025
		Data da autorização	
Taxa aplicável	Valor (euros)	Data Emissão	Data pagamento
<i>(a preencher pela Agência Portuguesa do Ambiente)</i>			

Formulário de notificação para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*)

Libertação Deliberada no Ambiente de OGM não plantas – Ensaio clínico com OGM

A apresentar à APA I.P., para efeitos de cumprimento do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, o qual deverá ser acompanhado do resumo da notificação (de acordo com a Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE, de 3 de outubro) em versão em língua Portuguesa e em língua Inglesa.

I) Identificação do notificador

Nome do notificador	AbbVie Portugal
NIPC	510229050
Endereço	Estrada de Alfragide, 67 - Alfrapark – Edifício D 2610-008 Amadora
Nome da pessoa responsável	[REDACTED]
Telefone	[REDACTED]
Endereço eletrónico	[REDACTED]

II) Identificação do promotor (se for diferente do notificador)

Nome do promotor	AbbVie Deutschland
NIPC	NA
Endereço	AbbVie Deutschland GmbH & Co KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Germany
Nome da pessoa responsável	[REDACTED] MD
Telefone	[REDACTED]
Endereço eletrónico	[REDACTED]

III) Identificação do fabricante do vetor clínico

Nome do fabricante

Advanced Bioscience Laboratories, Inc.

**Endereço do local de
fabrico**

9800 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA

Nome do fabricante

IDT Biologika GmbH

**Endereço do local de
fabrico**

Am Pharmapark, Dessau-Rosslau, Saxony-Anhalt 06861, Germany

IV) Informações relativas ao medicamento experimental

Descrição do sistema de produção

Surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) é um vetor AAV recombinante não replicante, consistindo numa cápside de serótipo 8, que contém uma cassete de expressão flanqueada pelas repetições terminais invertidas (ITRs) do AAV2 e que expressa o fragmento de ligação ao antígeno do fator de crescimento endotelial vascular humano (anti-VEGF Fab), sendo administrado no olho por injeção sub-retiniana. O vetor clínico surabgene lomparvovec é fabricado a partir da substância ativa a granel, AAV8.CB7.Cl.amd42.RBG. Para os fins deste documento, o vetor clínico surabgene lomparvovec e a substância ativa a granel são denominados "o OGM".

O OGM é fabricado através da transfecção tripla de células MCB de rim embrionário humano (HEK) 293 com: (i) o plasmídeo do genoma do vetor do fragmento de ligação ao antígeno anti-VEGF humano, pAAV.CB7.Cl.amd42.RBG.KanR, (ii) um plasmídeo trans AAV, pAAV28KanRGX, contendo os genes rep do AAV2 e os genes cap do AAV8, e (iii) um plasmídeo auxiliar de adenovírus, pAdDeltaF6, que contém sequências adenovirais necessárias para a geração do AAV recombinante.

O vetor é produzido nas células HEK293 e libertado das células para o sobrenadante da cultura. O vetor é então purificado e concentrado usando vários métodos. Cada vetor contém um genoma de DNA de cadeia simples com os seguintes elementos genéticos: duas ITRs do AAV2, um potenciador imediato precoce do CMV, um promotor do gene β -actina de frango, um intrão do gene β -actina de frango, um gene anti-VEGF Fab e uma sequência de poli A da β -globina de coelho (Figura 1).

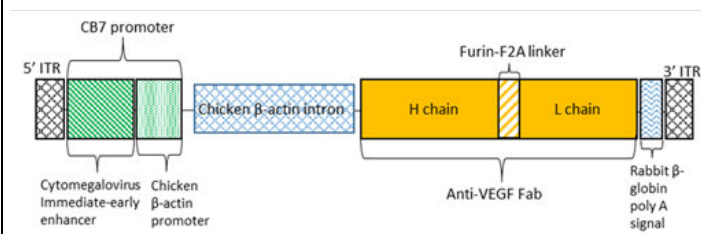


Figura 1 – Representação esquemática do OGM

Plasmídeos usados para a produção de AAV recombinante.

Informações confidenciais sobre os mapas de plasmídeos e elementos constituintes são fornecidas no Anexo 1.

Linhas celulares usadas para a produção de AAV recombinante.

As células HEK-293 foram originalmente geradas pela transformação de células HEK com DNA de adenovírus tipo 5, fragmentado, por Frank Graham e colegas (Graham et al., 1977; Louis et al., 1997). As células expressam os produtos dos genes E1A e E1B, necessários para a produção de AAV recombinante.

Descrição do sistema de produção

O AAV selvagem é dependente de um vírus auxiliar e deficiente em replicação, necessitando de co-infecção com um vírus auxiliar para se propagar. O sistema de produção do OGM omite o uso de um vírus auxiliar, pois este pode ser um agente adventício potencial. Em vez disso, na fabricação do OGM, as células HEK-293 que expressam a proteína E1 adenoviral são transfectadas com três plasmídeos: 1) plasmídeo do transgene expressando o fragmento de ligação ao antígeno anti-VEGF humano; 2) plasmídeo auxiliar expressando E2A, E4 e RNA associado ao adenovírus; 3) plasmídeo de embalagem e pseudotipagem expressando proteínas rep do AAV2 selvagem e cap do AAV8. Este sistema de transfecção tripla garante que um transgene desejado (gene anti-VEGF Fab) seja encapsulado na cápside de AAV8, resultando no OGM.

Para informações confidenciais adicionais sobre o banco de células mestre HEK-293 usado na fabricação do OGM, consulte o Anexo 1.

Demonstração da ausência de formação de vírus competente para replicação

Minimização do risco de geração de um AAV competente para replicação (rcAAV).

Para minimizar a geração de um AAV competente para replicação (rcAAV) durante a fabricação do OGM, foi concebido um sistema de transferência tripla. Neste sistema, não são usados vírus capazes de replicação; em vez disso, as células HEK-293 são transfectadas por três plasmídeos (ver Secção 2.1). Cada elemento do sistema de transfecção (três plasmídeos e a linha celular HEK-293) transporta genes necessários para construir um vetor AAV incompetente para replicação com um inserto do transgene. O design do sistema de transfecção de três plasmídeos evita o uso de sequências de DNA homólogas entre os três plasmídeos (Anexo 1); isto impede a possibilidade de recombinação homóloga e geração de rcAAV. Como resultado, o vetor fabricado é desprovido de quaisquer genes do AAV e não pode causar uma infecção replicativa, mesmo na presença de um vírus auxiliar.

No entanto, é reconhecido na literatura que a geração de um vetor competente para replicação em algum nível é provavelmente inevitável porque não é possível eliminar a recombinação não homóloga no DNA (Templeton NS. Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies, 3ª ed., 2015).

Espera-se que a formação de rcAAV resulte da recombinação homóloga ou não homóloga dos ITR em cada extremidade da sequência rep/cap do plasmídeo, formando uma sequência AAV "pseudo-selvagem" ou rcAAV. Os riscos teóricos de infecção por rcAAV estão relacionados com 1) patogenicidade e 2) imunogenicidade e estão associados à competência para replicação. A infecção por AAV selvagem (wtAAV) é comum e o AAV é geralmente considerado não patogénico. É descrito pelo NIH como Grupo de Risco I – "Não associado a doenças em humanos adultos saudáveis." Além disso, tanto o wtAAV como o pseudo-wtAAV (ou rcAAV) ainda requerem um vírus auxiliar para se reproduzirem. Como uma infecção ativa por vírus auxiliar também não é esperada ser comum no olho, o risco de replicação é extremamente baixo. Mesmo que uma infecção ativa por vírus auxiliar estivesse presente (como encefalite herpética ou meningite), essa infecção representaria um risco muito maior, dado que o AAV não tem patogenicidade conhecida. O principal risco de infecção por rcAAV está, portanto, relacionado com a imunogenicidade. O rcAAV transcrito rep ou cap poderia potencialmente aumentar a resposta imunitária contra células transcritas pelo vetor. No entanto, Wright afirma: "na ausência de replicação induzida por um auxiliar, o rcAAV teria de estar presente como uma fração significativa (por exemplo, > 0.1%) de vetores AAV genuínos para infetar uma proporção significativa de células transduzidas pelo vetor e torná-las suscetíveis ao reconhecimento por células T CD8+" (Wright, 2014).

No entanto, o potencial de mecanismos atualmente não caracterizados impactarem a imunotoxicidade permanece. Assim, embora o risco teórico de patogenicidade e imunogenicidade do rcAAV seja baixo, é implementado um limite de < 1 rcAAV / 10⁸ GC para controlar o rcAAV a um nível baixo. Este limite padrão de < 1 rcAAV / 10⁸ GC é sugerido pelo Children's Hospital of Philadelphia (Wright, 2011) e é ainda justificado numa avaliação de risco publicada (Wright, 2014).

O ensaio de rcAAV competente para replicação

Os detalhes do ensaio de rcAAV são fornecidos no **Anexo 1**.

**Fornecer diagrama “mapa” do
vetor clínico**

Consulte a Figura 1 na Secção 2.1. Veja também o **Anexo 1** para o mapa de enzimas de restrição, Figura 1.

**Caraterização molecular do
vetor clínico**

O vetor clínico, ou OGM, é um vetor viral recombinante AAV8 (rAAV8), cuja cápside é composta por três proteínas de cápside viral de AAV8 selvagem. No entanto, o genoma do vetor clínico está desprovido de todas as sequências que codificam proteínas do AAV, substituídas pela cassette de expressão do transgene que transporta o gene anti-VEGF humano (ver Secção 2.5).

A sequência do genoma do OGM foi confirmada por sequenciação de nova geração utilizando a tecnologia Ion Torrent. Este ensaio forneceu a confirmação da sequência do genoma do transgene do OGM diretamente a partir dos produtos AAV, além da confirmação das sequências dos plasmídeos nos testes de liberação dos plasmídeos por sequenciação de Sanger. As sequências obtidas correspondem a 100% da sequência da cassette de expressão do transgene no plasmídeo do transgene anti-VEGF Fab.

Sequência Anotada do OGM

Consulte o Anexo 1 para a sequência anotada do genoma do OGM (Tabela 4).

Estabilidade genética do vetor clínico

O OGM é um vetor viral AAV8 que transporta uma cassette de expressão do transgene anti-VEGF Fab. O vetor AAV8 é um vetor viral de ADN. Geralmente, os vírus de ADN são geneticamente estáveis devido à estabilidade termodinâmica intrínseca da molécula de ADN. A frequência de erros durante a replicação do ADN é relativamente baixa e as células hospedeiras possuem mecanismos moleculares que podem reparar erros de replicação cometidos pelas ADN polimerases.

O OGM foi construído através de tecnologia de ADN recombinante, o que permitiu a substituição de todos os genes virais pela cassette de expressão do transgene. A eliminação de todo o ADN viral, exceto pelas repetições terminais invertidas, tornou o OGM incapaz de replicação e, portanto, geneticamente estável, uma vez que não são possíveis modificações genéticas adicionais ou rondas de replicação, mesmo na presença de um vírus auxiliar.

O processo de fabricação apoia ainda mais a estabilidade genética do OGM produzido, utilizando plasmídeos de ADN caracterizados e totalmente sequenciados, liberados de acordo com os requisitos de GMP (Anexo 1).

Além disso, o ADN entregue pelo vetor é mantido nas células hospedeiras sem integração no genoma, como concatêmeros episomais.

Descrição do inserto

Cassete de expressão do transgene e seus elementos reguladores

O OGM é um vetor não replicante, recombinante, do vírus adeno-associado serótipo 8 (AAV8) que permite uma expressão eficiente do fragmento de ligação ao antígeno anti-VEGF Fab. O genoma do vetor contém uma cassete de expressão do anti-VEGF Fab, que é flanqueada por repetições terminais invertidas (ITRs) do AAV2. A expressão é impulsionada por um promotor CAG (CB7), um híbrido entre um potenciador citomegaloviral (CMV) imediato precoce e o promotor de β -actina de frango, com melhoria de transcrição pela presença do intrão de β -actina de frango (CI). O sinal de poliadenilação para a cassete de expressão é proveniente do gene de β -globina de coelho (RBG). A cassete de expressão do transgene empacotada e seus elementos reguladores são fornecidos no Anexo 1 (Figura 1). A sequência de aminoácidos anotada é mostrada no Anexo 1 (Figura 2).

Toxicidade do inserto

A avaliação de segurança da administração sub-retiniana do OGM foi realizada numa série de estudos com primatas não humanos (NHP). Os objetivos dos estudos foram avaliar a farmacologia e toxicidade do OGM em macacos cynomolgus após uma única injeção sub-retiniana no olho direito. Os detalhes dos estudos não clínicos realizados são fornecidos no Anexo 1. Um estudo não clínico avaliando a segurança do surabgene lomparvovec ao longo de 12 meses determinou que o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi de $1,00 \times 10^{10}$ GC/olho ($1,00 \times 10^{11}$ GC/mL) com base na ausência de efeitos toxicológicos sistêmicos e retiniais. Um estudo não clínico adicional avaliando os endpoints de segurança após 10 meses não revelou sinais clínicos adversos ou notáveis, efeitos sobre o peso corporal ou alterações histológicas em todos os tecidos examinados; portanto, a dose máxima tolerada (MTD) em macacos cynomolgus foi de $1,00 \times 10^{11}$ GC/olho ($1,00 \times 10^{12}$ GC/mL).

Resumo da Segurança Clínica

Para informar sobre os potenciais riscos associados ao OGM e à sua administração, existem dados não clínicos (resumidos acima) e dados de segurança intermédios disponíveis do ensaio clínico em curso de Fase 1/2a em humanos da administração sub-retiniana de surabgene lomparvovec, bem como dados clínicos com ranibizumab (LUCENTIS), um produto com atividade anti-VEGF semelhante ao OGM. Os dados não clínicos não demonstraram qualquer toxicidade clinicamente significativa para o OGM nas doses selecionadas para investigação clínica.

No estudo de Fase 1/2a RGX-314-001 concluído, todos os 42 participantes (100%) experienciaram 1 ou mais TEAEs. Destes 42 participantes, 27 (64,3%) tiveram eventos que foram considerados pelo investigador como relacionados com surabgene lomparvovec, enquanto 39 (92,9%) experienciaram eventos considerados relacionados com o procedimento sub-retiniano.

Descrição do inserto

A maioria dos participantes experienciou eventos de severidade Grau 1 ou 2; 12 participantes (28,6%) tiveram eventos de severidade \geq Grau 3. Com 3 exceções, nenhum dos SAEs foi considerado pelo investigador como relacionado com surabgene lomparvovec, ranibizumab ou os procedimentos do estudo. As exceções foram um evento de descolamento retinal num participante do Cohort 3 (surabgene lomparvovec a 6×10^{10} GC/olho), considerado relacionado com o procedimento sub-retiniano, um evento de endoftalmite num sujeito do Cohort 4 (surabgene lomparvovec a $1,6 \times 10^{11}$ GC/olho), considerado relacionado com o procedimento do estudo (toque aquoso), e um evento de comprometimento visual (literalmente: diminuição significativa da visão) com despigmentação retinal de Grau 3 e degeneração retinal num participante do Cohort 5 ($2,5 \times 10^{11}$ GC/olho), que começou 11 meses após a administração de surabgene lomparvovec e foi considerado relacionado com surabgene lomparvovec.

Vantagem seletiva conferida pelo transgene

Nenhuma vantagem seletiva foi conferida ao OGM. Em contraste, o OGM é não replicante devido à remoção das sequências de ADN rep e cap. Portanto, uma desvantagem seletiva foi conferida ao OGM, resultando numa contenção biológica adicional em comparação com o AAV selvagem, o que irá diminuir a sua disseminação.

Biodistribuição e disseminação

O perfil de excreção do vetor de surabgene lomparvovec foi amplamente caracterizado em primatas não humanos (NHPs) e em humanos (ver Anexo 1 para detalhes). Resumidamente, o ADN do vetor foi quantificado por análise de PCR quantitativo (qPCR) em amostras de lágrimas, secreção nasal, soro, saliva, urina e fezes, após administração sub-retiniana de surabgene lomparvovec aos NHPs. Os resultados revelaram excreção do vetor em lágrimas, secreções nasais, saliva, soro, urina e fezes.

A excreção do vetor em urina e soro foi investigada na administração sub-retiniana de surabgene lomparvovec no Estudo RGX-314-001. Os resultados revelaram que não foram detetadas cópias do gene do vetor na urina em nenhum momento e no soro após o Dia 1. O vetor não é considerado patogénico ou um risco para a saúde, sendo improvável que qualquer excreção de curto prazo tenha relevância clínica.

Estudos não clínicos foram realizados em primatas não humanos (NHPs) para avaliar a distribuição ocular de mRNA do transgene surabgene lomparvovec, ADN do vetor e anti-VEGF Fab (produto do transgene) após injeções sub-retinianas do vetor (ver Anexo 1 para detalhes). Os níveis de mRNA em várias partes da retina foram avaliados por reação em cadeia da polimerase quantitativa de transcrição reversa (RT-qPCR). As concentrações de anti-VEGF Fab foram determinadas no fluido da câmara anterior e no humor vítreo por ELISA. O mRNA de surabgene lomparvovec distribuiu-se por toda a retina após a injeção sub-retiniana, com os níveis mais elevados na área que abrange a vesícula. O anti-VEGF Fab foi distribuído por todo o olho, sendo detetado na retina, no humor vítreo e no fluido aquoso.

Biodistribuição e disseminação

Um estudo de Boas Práticas de Laboratório (GLP) foi realizado para avaliar a biodistribuição do ADN do vetor surabgene lomparvovec e do produto do transgene (TP) em macacos cynomolgus após uma única administração sub-retiniana de surabgene lomparvovec no olho. Os animais foram administrados com surabgene lomparvovec ou Artigo de Controle sub-retinariamente no olho direito, enquanto o olho esquerdo não foi tratado. A expressão do TP de surabgene lomparvovec nos fluidos da câmara anterior e do vítreo e no soro foi determinada por ELISA. A biodistribuição do ADN do vetor surabgene lomparvovec em tecidos oculares e não oculares foi determinada por análise de reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR). O TP de surabgene lomparvovec foi expresso no fluido das câmaras anterior e do vítreo de todos os animais administrados com surabgene lomparvovec. Nos tecidos, o ADN do vetor surabgene lomparvovec estava quase exclusivamente contido no olho direito tratado em animais administrados com surabgene lomparvovec. A maior parte do ADN do vetor surabgene lomparvovec estava principalmente confinada às seções da retina na área e adjacentes ao local da injeção.

V) Informação relativa ao ensaio clínico

Número EudraCT (quando disponível)

EU CT: 2024-512298-28-00

Número de referência da notificação de libertação deliberada (quando disponível e aplicável)

Quando disponível deve ser apresentado o número de referência de notificações submetidas em outros Estados-Membros.

- Estado Membro de notificação: Espanha (ES) / Número de notificação: B/ES/23/23
- Estado Membro de notificação: Alemanha (DE) / Número de notificação: B/DE/23/PEI/P00672
- Estado Membro de notificação: Hungria (HU) / Número de notificação: B/HU/23/02
- Estado Membro de notificação: França (FR) / Número de notificação: 13859160 e 19376604
- Estado Membro de notificação: Itália (IT) / Número de notificação: Aplicações a nível do centro
- Número de notificação Estados Unidos (EUA): IND e número de sequência: 17280/SN0000 6/Jan/2017
- Número de notificação Canadá (CAN): NSN-21105, 25/Jan./2022
- Número de notificação Japão (JPN): Notificação MHLW/PSEHB Nº 0603-49 Notificação MOE/NCB Nº 2106031 25/Mai/2023
-

Título do ensaio clínico

Um estudo de Fase 3b, aleatorizado, controlado, parcialmente oculto, para avaliar o impacto, eficácia e segurança da injeção e a conservação a longo prazo da acuidade visual com ABBV-RGX-314 em contexto do mundo real em participantes com degeneração macular neovascular relacionada à idade (DMRIn)

Nome do investigador principal

Objetivo do estudo

- Avaliar o impacto da injeção anti-VEGF e a eficácia a longo prazo após a administração sub-retiniana de ABBV-RGX-314, em comparação com ranibizumab intravítreo PRN administrado de acordo com os critérios especificados segundo o protocolo durante o primeiro ano e subsequentemente em comparação com um calendário de ranibizumab intravítreo PRN que mimetize o contexto clínico do mundo real após o primeiro Ano.
- Taxa anual estimada de injeção intravítrea de ranibizumab desde a Semana 6 até à Semana 54
- Alteração desde a situação basal na MAVC no terceiro Ano
- Taxa anual estimada de injeção intravítrea de ranibizumab desde a Semana 6 até ao terceiro ano.

Data prevista de início e fim do ensaio

Nov2025/Abr2033

Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo

561

Indicar se foi apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental ou se está prevista a sua apresentação em outros Estados-Membros

Uma aplicação GMO relacionada com o mesmo IMP foi submetida a outros Estados-Membros do EEE: Áustria (AT), Bélgica (BE), Bulgária (BG), Croácia (HR), República Checa (CZ), França (FR), Alemanha (DE), Grécia (GR), Hungria (HU), Itália (IT), Espanha (ES), Portugal (PT) e Eslováquia (SK).
Em paralelo, uma aplicação inicial de CTA sob o Regulamento de Ensaio Clínico da UE foi submetida aos mesmos Estados-Membros do EEE: França, Alemanha, Hungria, Itália, Espanha.

VI) Localizações previstas para o estudo

O notificador deve fornecer informações sobre os locais no país onde pretende realizar o ensaio clínico.

Para além da localização das atividades clínicas, deve ser disponibilizada a seguinte informação:

- *deve(m) ser indicado(s) o(s) local(ais) dos laboratórios (no país de submissão) em que as atividades com o OGM são realizadas, de acordo com o enquadramento do pedido de ensaio clínico;*
- *informações sobre o local onde o medicamento experimental está armazenado (na medida em que o local é no país de envio, mas fora do centro clínico);*
- *informações sobre o local onde as amostras do doente que contêm OGM são armazenadas (na medida em que o local é país de envio, mas fora do centro clínico);*

Nome da organização

Unidade Local de Saude de Sao Jose, EPE

Endereço

Rua Jose Antonio Serrano, 1150-199 Lisboa



Nome da pessoa de contato	[Redacted]
Telefone	[Redacted]
Endereço eletrónico	[Redacted]
Atividades planeadas	Receção, conservação, preparação e administração do OGM e monitorização do recetor do OGM
Nível de contenção	BSL-1
Nome e dados de contato da pessoa responsável	[Redacted]
Nome da organização	Unidade Local de Saude de Coimbra, EPE
Endereço	Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra
Nome da pessoa de contato	[Redacted]
Telefone	[Redacted]
Endereço eletrónico	[Redacted]
Atividades planeadas	Receção, conservação, preparação e administração do OGM e monitorização do recetor do OGM
Nível de contenção	BSL-1
Nome e dados de contato da pessoa responsável	[Redacted]
Nome da organização	Unidade Local de Saude de Santo Antonio, E.P.E.
Endereço	Largo Professor Abel Salazar 2, 4099-003 Porto
Nome da pessoa de contato	[Redacted]

Telefone

Endereço eletrónico

Atividades planeadas

Receção, conservação, preparação e administração do OGM e monitorização do recetor do OGM

Nível de contenção

BSL-1

Nome e dados de contato da pessoa responsável

VII) Armazenamento do vetor clínico no Centro clínico

O vetor clínico é enviado congelado a \leq [redacted] °C. No local clínico, o vetor clínico é armazenado a [redacted] °C por \leq 8 semanas num frigorífico continuamente monitorizado e com alarme, num local seguro. O frigorífico deve ser etiquetado de acordo com os padrões institucionais.

VIII) Logística para transporte no Centro do vetor clínico

Todos os centros clínicos que participam no estudo terão procedimentos e medidas de segurança implementados que são adequados para trabalhar com microrganismos geneticamente modificados. Os procedimentos do estudo clínico para o transporte, manuseamento e eliminação do medicamento experimental (ME) estarão em conformidade com os requisitos do promotor, legislação local, regulamentos e políticas institucionais aplicáveis. A equipa do centro que manuseia o ME receberá formação em relação aos procedimentos e adotará as precauções de segurança necessárias, incluindo a utilização de equipamento de proteção individual apropriado.

IX) Informação sobre reconstituição, medicamento acabado e administração a doentes

Reconstituição (sempre que aplicável, resumir os passos de reconstituição)

Não aplicável

Forma e potência farmacêutica

Suspensão congelada estéril, [redacted] GC/mL ou [redacted] GC/mL, com um volume extraível de 0,80 mL e um volume administrável de 0,20 mL

Modo de administração

Injeção Subretiniana



Informações sobre posologia e calendário de administração (em caso de dosagem repetida)

Braço de Tratamento com Surabgene Lomparvovec (ABBV-RGX-314) Dose 1:

- Surabgene Lomparvovec (ABBV-RGX-314) Dose 1: ██████████ cópias genómicas (CG) por olho ██████████ CG/mL; concentração nominal), administrado como uma única injeção subretiniana.

Braço de Tratamento com Surabgene Lomparvovec (ABBV-RGX-314) Dose 2:

- Surabgene Lomparvovec (ABBV-RGX-314) Dose 2: ██████████ CG por olho ██████████ CG/mL; concentração nominal), administrado como uma única injeção subretiniana.

Informação sobre medicação concomitante eu possa afetar o contágio do vetor clínico/riscos ambientais (ex: administração de laxantes, administração de um medicamento que possa melhorar a atividade de replicação do vetor clínico, de um medicamento á base de plasmídeos)

Não aplicável

X) Medidas para prevenir a disseminação no ambiente

1. Medidas de controlo durante a reconstituição (se aplicável), manuseamento e administração

O OGM é preparado e administrado numa sala de operações hospitalar ou num centro de cirurgia ambulatória. Não é necessária reconstituição, diluição ou preparação especial do OGM. A preparação será realizada assepticamente diretamente do frasco para uma seringa estéril pela máquina de vitrectomia no bloco operatório. A farmácia do hospital será responsável pela receção, armazenamento e entrega do produto OGM à equipa do estudo para administração.

As medidas higiénicas padrão do hospital serão eficazes durante o manuseamento e administração do OGM. O pessoal que administra o OGM usará coberturas protetoras, como batas cirúrgicas, luvas estéreis e máscaras.

2. Equipamento de proteção individual

A equipa médica seguirá as medidas higiénicas padrão do hospital. Para a administração, serão usadas luvas estéreis e batas cirúrgicas.

3. Medidas de descontaminação/limpeza após a administração ou em caso de derrame acidental (ou seja, medidas de descontaminação/limpeza de materiais, superfícies e áreas potencialmente contaminados). Além disso, os procedimentos de desinfeção aplicados devem ser justificados, fornecendo evidência de que o método escolhido é suficientemente ativo contra o vetor clínico

No caso de um derrame do Medicamento Experimental (ME), o derrame será contido e a área será descontaminada com uma solução de lixívia a 10%. A solução de lixívia deverá estar em contacto com a área durante pelo menos 20 minutos. Uma Ficha de Dados de Segurança (SDS) é fornecida no Dossiê da Farmácia com mais instruções para manuseamento. Os locais também podem seguir os seus procedimentos institucionais para derrames de agentes infecciosos.

4. Eliminação ou inativação das sobras de produto finalizado, no final do ensaio clínico

Todos os restos do produto serão destruídos de acordo com os procedimentos operativos padrão do local clínico e em conformidade com os regulamentos locais. Qualquer resíduo e qualquer resíduo potencialmente contaminado são normalmente descartados no local clínico em contentores adequados para resíduos biológicos perigosos, de acordo com os procedimentos do local clínico e em conformidade com os regulamentos locais

5. Tratamento de resíduos (incluindo também – sempre que aplicável – descontaminação e eliminação de resíduos potencialmente contaminados que se acumulam fora do centro do ensaio clínico). Sempre que aplicável, identifique também a empresa responsável pela gestão de resíduos

O vetor não utilizado é devolvido pelo centro clínico ao pomotor para destruição por incineração ou é destruído pelo centro clínico de acordo com os seus procedimentos.

Para prevenir a transmissão não intencional do OGM, todo o equipamento utilizado durante o procedimento será descartado de acordo com os procedimentos atuais para perigos biológicos ou descontaminado com agentes virucidas, conforme ditado pelo plano local de gestão de resíduos biológicos perigosos.

Todos os itens descartáveis, como frascos usados e componentes do sistema de administração utilizados, serão descartados de uma forma consistente com a prática padrão da instituição para materiais bioperigosos e regras BLS-IN. Além disso, quaisquer instrumentos cirúrgicos descartáveis ou outros materiais utilizados durante o procedimento de administração ou a recolha de fluidos corporais serão descartados de acordo com a prática padrão de biossegurança da instituição. Nos locais onde a gestão de resíduos de perigo biológico não está disponível, recomenda-se desinfetar todos os materiais num banho com um agente virucida (listado no RKI ou no VAH) durante 20 minutos ou autoclavar antes de descartar o material nos resíduos regulares de substâncias perigosas do hospital. Todo o equipamento cirúrgico não descartável será limpo utilizando um desinfetante químico com atividade virucida comprovada e, em seguida, esterilizado por autoclavagem, de acordo com a prática padrão da instituição.

O AAV selvagem é suscetível a desinfetantes virucidas apropriados com atividade para vírus não envelopados, como Softa-Man para desinfetar as mãos e Incidin PLUS, soluções alcalinas a pH >9, fenol a 5%, calor (>80°C por 60 minutos), radiação UV e pH extremo (<2 e >12). Os desinfetantes eficazes requerem um tempo de contacto mínimo de 20 minutos para serem eficazes. É importante notar que os vetores AAV são geralmente resistentes a desinfetantes à base de álcool apenas. A seringa, cânula, adaptador de vial e quaisquer outros materiais potencialmente contaminados para administração do IMP serão descartados como resíduos clínicos de acordo com a política local (contentor de resíduos especiais). Objetos cortantes contaminados serão descartados de acordo com a política local. Todos os outros resíduos (por exemplo, luvas, batas, etc.) serão descartados colocando-os em sacos de resíduos clínicos de acordo com a política local.

6. Recomendações dadas a participantes de ensaios clínicos para impedir a disseminação (sempre que aplicável)

Os participantes do ensaio clínico e os seus cuidadores devem seguir práticas higiénicas, como lavar as mãos com sabão e água corrente limpa, caso tenham contacto direto com fluidos corporais do sujeito do ensaio clínico. Adicionalmente, após o procedimento, o participante é levado para a unidade de cuidados pós-anestésicos (PACU) para observação. De acordo com os procedimentos locais da PACU, um penso e uma proteção são usados para cobrir o olho operado. O participante é mantido numa posição reta a um ângulo de 45 graus ou mais (em pé ou com a cabeça apoiada em almofadas), durante as primeiras 24 horas após a operação. As instruções para o uso de gotas oftálmicas pós-operatórias serão fornecidas de acordo com o padrão de cuidados do centro (incluindo gotas antibióticas e esteróides). Serão dadas instruções de cuidados aos participantes para garantir que a disseminação do produto seja evitada em todos os momentos. O penso e a proteção ocular serão removidos tipicamente pelo investigador, de acordo com os procedimentos locais do centro clínico.

7. Recomendações sobre a doação de sangue/células/tecidos/órgãos pelo participante no ensaio clínico

Não aplicável

8. Outras medidas (quando aplicável)

Medidas de resposta a emergências:

Exposição acidental ao OGM

A exposição acidental de profissionais de saúde ao OGM deve ser tratada de acordo com as medidas listadas na tabela abaixo. Estas são medidas padrão, para as quais se deve salientar que não são necessárias para reduzir o já negligenciável risco.

Medidas para exposição ocupacional ao OGM

Tipo de exposição	Medida
Picada de agulha	Incentivar o sangramento da ferida. Lavar bem a área da injeção com água e sabão. Procurar atendimento médico.
Contacto com os olhos	Lavar imediatamente os olhos com água durante pelo menos 15 minutos. Assegurar uma lavagem adequada separando as pálpebras com os dedos. Procurar atendimento médico.
Inalação	Quando inalado, mover a pessoa para uma área com ar fresco. Procurar atendimento médico.
Ingestão	Enxaguar a boca com água. Procurar atendimento médico.
Contacto com a pele	Lavar com uma gaze embebida em desinfetante viricida (não solução alcoólica) e, posteriormente, lavar com água e sabão em abundância. Procurar atendimento médico.

Medida de segurança – Derrame

No caso de um derrame do Produto Investigacional, contenha o derrame e descontamine a área com uma solução de lixívia a 10%. Deixe a solução de lixívia em contacto com a área durante pelo menos 20 minutos.

Uma Ficha de Dados de Segurança (SDS) é fornecida no Dossiê da Farmácia com mais instruções de manuseamento. Os locais também podem seguir os seus procedimentos institucionais para derrames de agentes infecciosos.

XI) Amostragem e análises adicionais de amostras de participantes do estudo 11

1. Descreva como as amostras serão tratadas/armazenadas/transportadas

A equipa que manuseia surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) deve usar precauções adequadas (por exemplo, luvas, máscaras, batas de laboratório) para prevenir contacto direto.

Um laboratório central será usado para análise de amostras: Labcorp Central Laboratory Services S.À.R.L. Rue Moise-Marcinhes 7 CH - 1217 Meyrin, Suíça. Algumas das amostras serão armazenadas nesse laboratório na Suíça e depois enviadas para Labcorp Central Laboratory Services 8211 Scior Dr Indianapolis, IN 46214 antes de serem enviadas para o seguinte laboratório para análise: AbbVie (Chicago), 1150 S. NorthPoint Blvd. Waukegan, IL 60085; Azenta Life Sciences, 2910 Fortune Circle West, Suite E, Indianapolis, IN 46241; e LabCorp Bioanalytical Services LLC, 3635 Concorde Parkway, Suite 100, Chantilly, VA 21051.

As medidas higiénicas padrão do hospital serão eficazes durante a recolha e análise das amostras. O transporte interno ocorre em tubos de plástico fechados, à prova de quebra, à prova de derrame e com tampa. As amostras serão armazenadas num recipiente fechado na instalação em circunstâncias de acesso restrito.

2. Indicar se e em que momento as amostras que podem conter o vetor clínico administrado são recolhidas de participantes no estudo

As amostras serão recolhidas durante 1 ano após a administração de surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) nos seguintes momentos:

- Análises Clínicas (química, hematologia, coagulação) nas Semanas 6, 26, 54 e nos 2, 3, 4, 5 anos. A análise clínica também será realizado se houver uma descontinuação prematura.
- Análises Clínicas (biomarcadores) nas Semanas 2, 54 e no terceiro ano.
- Análise de urina nas Semanas 6, 26, 54 e nos 2, 3, 4, 5 Anos. Um painel MICRO de urina também será realizado se houver descontinuação prematura e novo teste.
- Concentração de TP de surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314) (aquoso) (apenas braços de surabgene lomparvovec (ABBV-RGX-314)) no Início, Semana 54, terceiro Ano.
- Amostras de biomarcadores (plasma, RNA de sangue total) no Início, Semana 54, terceiro Ano.
- Amostra de biomarcador (RNA de sangue total) no Início.

3. Se as amostras forem armazenadas no Centro clínico, descreva o local e as condições de armazenamento

As amostras devem ser enviadas no dia da recolha para a Labcorp. Caso seja necessário armazenamento temporário no local clínico, as amostras devem ser armazenadas numa posição vertical a uma temperatura aproximada de °C. Se um congelador a °C não estiver disponível, a amostra pode ser armazenada a °C até ao envio.

4. Explique se existe algum teste não rotineiro das amostras e indique se o vetor clínico é gerado de novo durante o teste

Não aplicável

XII) Avaliação de riscos ambientais 12

Avaliação de riscos ambientais específicos: Tendo em consideração as características específicas do medicamento experimental (conforme descrito na Secção IV), o notificador considera que a avaliação de risco ambiental específica prevista na Secção IV das Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vetores clínicos AAV é aplicável:

Sim

Não

Se a resposta acima for "Não", devem ser fornecidas as seguintes informações:

- Para as submissões efetuadas ao abrigo do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, é necessária uma avaliação dos riscos ambientais, em conformidade com o respetivo Anexo II;
- Para as submissões efetuadas ao abrigo do Decreto-Lei n.º 55/2015, é necessária uma avaliação dos riscos para a saúde humana

e o ambiente, em conformidade com o Anexo III.

Responsável pela notificação

Assinatura

Nome

Data

Anexos: Resumo da notificação efetuada nos termos da Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE

Anexo I
Notas de apoio ao preenchimento do formulário

Nota:

O formulário de notificação deve ser acompanhado do resumo da notificação (SNIF – Summary Notification Information Format), de acordo com a Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE, de 3 de outubro, que estabelece, nos termos da Diretiva 2001/18/CE, o modelo de resumo das notificações relativas à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado.

Este resumo deve ser apresentado em versão em língua Portuguesa e em língua Inglesa para posterior divulgação no site da UE em https://webgate.ec.europa.eu/fjp/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php

Para mais informação consultar o site da UE relativo a https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en