

		Número notificação	B/PT/25/01
		Data entrada	10/06/2025
		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

Syneos Health Portugal, Unipessoal Lda.

NIPC

514148748

Endereço

Calçada Nova de São Francisco, 10, 1º andar
1200-300 Lisboa
Portugal

Nome da pessoa responsável

[REDACTED]

Telefone

[REDACTED]

Endereço eletrónico

[REDACTED]

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

Nome do promotor

4D Molecular Therapeutics, Inc.

NIPC

N/A

Endereço

5858 Horton Street, Suite 455
Emeryville, CA 94608 USA

Nome da pessoa responsável

[REDACTED]

Telefone

[REDACTED]

Endereço eletrónico

[REDACTED]

III) Identificação do fabricante do vetor clínico

Nome do fabricante 4D Molecular Therapeutics, Inc.

Endereço do local de fabrico 5858 Horton St. Suite 455
Emeryville, CA 94608

IV) Informações relativas ao medicamento experimental

Descrição do sistema de produção

O produto 4D-150 é produzido por co-transfecção de três plasmídeos de ADN em células embrionárias renais humanas 293 (HEK293) com três plasmídeos. Os bancos de células mestres de plasmídeos (MCB) foram produzidos em E. coli [REDACTED]

Descrição do plasmídeo:

O plasmídeo 1 codifica os elementos do genoma do vetor AAV2-transgene

O plasmídeo 2 codifica os genes rep e cap do AAV2

O plasmídeo 3 codifica as funções auxiliares virais para a produção de vetores

Estes elementos já contêm as modificações genéticas necessárias para a função da cassette do transgene e para garantir a deficiência de replicação removendo a maioria do genoma AAV.

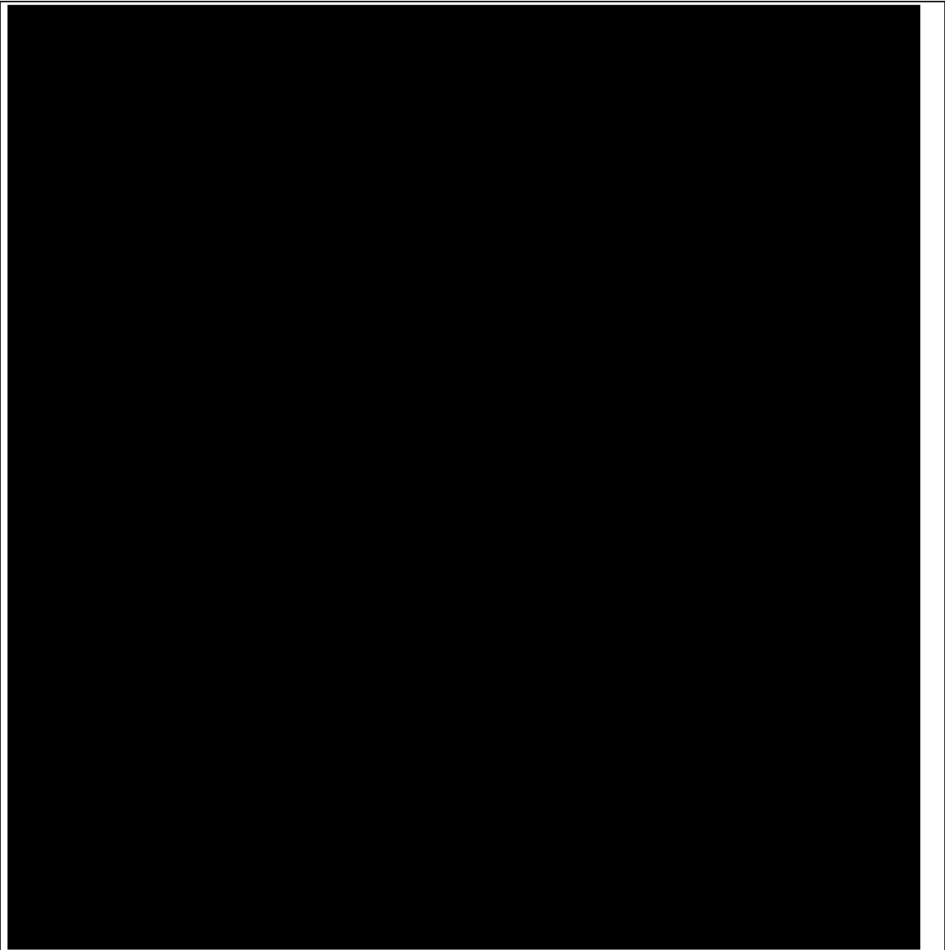
A construção pAAV-CAG-AFLB-SV40 foi gerada através de uma combinação de síntese genética e biologia molecular. Uma sequência de ADN contendo o ADNc otimizado para aflibercepte (VEGF-A/B Trap) foi sintetizada de novo. A sequência alvo completa foi ligada a um plasmídeo da estrutura principal do vetor AAV. O transgene miRNA miR-E-(VEGF-C) contendo a região do íntron beta-actina do CAG foi ligado ao plasmídeo AAV e a sequência completa foi validada por NGS e sequenciação Sanger.

[REDACTED]

[REDACTED]



**Descrição do sistema de
produção**



A sequência alvo do plasmídeo AAV foi sintetizada como fragmentos de oligonucleótidos, que foram combinados para formar a sequência alvo maior do plasmídeo. A sequência alvo completa foi confirmada por sequenciação Sanger.





Descrição do sistema de produção

A sequência alvo completa do Plasmídeo Auxiliar do Adenovírus foi ligada utilizando os locais de restrição Sall e BsrGI. A sequência alvo completa foi confirmada por sequenciação Sanger.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Células utilizadas no processo de fabrico

As matérias-primas de origem animal utilizadas no fabrico da substância medicamentosa são apresentadas em seguida:

Materiais de origem animal	Utilizado na fase	Fornecedor/Origem	Certificado
MCB HEK293	Cultura celular	BioReliance	██████████ ██████████
WCB HEK293	Cultura celular	BioReliance	██████████ ██████████
██████████ ██████████	Cultura celular	Hyclone/Austrália (Certificado de adequação n.º R1-CEP 2000-384)	██████████ ██████████
██████████	Transfecção	Sigma-Aldrich	██████████ ██████████ ██████████

Descrição do sistema de produção

O ██████████ é irradiado e provém exclusivamente de ██████████ clinicamente saudáveis, nascidos e mantidos num país ██████████) oficialmente reconhecido como estando isento de encefalopatia espongiforme bovina (BSE). O banco de células mestres (MCB) e o banco de células de trabalho (WCB) foram submetidos a uma caracterização abrangente, incluindo a verificação da ausência de agentes adventícios. A TrypLE utilizada para a passagem de células no processo a montante não é considerada de origem animal, uma vez que é totalmente recombinante.

As células HEK293 foram geradas pela transformação de células renais embrionárias humanas (HEK) com ADN de adenovírus 5 fragmentado e foram descritas pela primeira vez em 1977 (Graham, Smiley, Russell, & Nairn, 1977). A linha celular foi cultivada na Universidade de Leiden, nos Países Baixos, através da transfecção estável do ADN de adenovírus tipo 5 (Ad5) fragmentado em células renais embrionárias humanas derivadas de tecido humano obtido em 1972. A caracterização indica que as células HEK293 contêm sequências Ad5 do nucleotídeo 1 ao 4344, que codificam os genes E1 do adenovírus necessários para a produção de AAV (Louis, 1997).

As células HEK293 sem soro do Centro de Investigação Nacional, Canadá (NRCC, anteriormente CNRC) foram utilizadas na produção de bancos de células para o processo 4D-150 a montante. A Figura 4 mostra as origens do Banco de Células Piloto da 4DMT utilizado no processo de fabrico pré-clínico do 4D-150 BDS da 4DMT e o Banco de Células Mestre (MCB) e o Banco de Células de Trabalho (WCB), em conformidade com as BPF atuais, utilizados no processo de fabrico clínico do 4D-150 BDS. O material de partida para ambos os bancos de células das BPF atuais pode ser rastreado até ao frasco HEK 293SF-3F6 MCB (Lote n.º 0204602-01-01) das BPF atuais armazenado no ATCC (American Type Culture Collection).

██████████
██████████
██████████
██████████



Descrição do sistema de produção

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Descrição do sistema de produção

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Bancos de células bacterianas com plasmídeos

Bancos de células mestres de plasmídeos

Plasmídeo de carga útil:



O plasmídeo pAAV-CAG-VEGF-C-miR-AFLB-SV40-Kan-Stuffer MCB, [REDACTED], foi produzido em E. coli pela [REDACTED]. Os testes, as especificações e os resultados da [REDACTED] são apresentados em seguida:

[REDACTED]
[REDACTED]

Descrição do sistema de produção

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Plasmídeo de AAV

O plasmídeo MCB [REDACTED] [REDACTED], foi produzido utilizando células hospedeiras de E. coli competentes da [REDACTED] [REDACTED] pela [REDACTED]. Os testes, as especificações e os resultados da [REDACTED] são apresentados em seguida:



Descrição do sistema de produção

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Bancos de células de trabalho do plasmídeo: Não existem bancos de células de trabalho para nenhum dos três plasmídeos utilizados na produção do medicamento 4D-150.

A [REDACTED] fabrica os três plasmídeos de ADN que são utilizados no procedimento de transfecção para produzir o 4D-150 DP: 1) carga útil do vetor 4D-150 (pAAV-CAG-VEGF-C-miR-AFLB-SV40-Kan-Stuffer), 2) o plasmídeo AAV rep/cap (pRep2intronR100) e 3) o plasmídeo auxiliar de adenovírus [REDACTED]. Cada um dos três plasmídeos é produzido a partir de um banco de células mestres (MCB) de *E. coli* que foi produzido e caracterizado pela [REDACTED]

[REDACTED]

Demonstração da ausência de formação de vírus competente para replicação

A sequência da inserção é limitada ao ADN necessário para desempenhar a função pretendida. A identidade de cada lote de 4D-150 (que contém a cassete de expressão miR-(VEGFC)-coAFLB) é testada por PCR digital de gotículas (ddPCR) em combinação com NGS para verificar a quantidade, integridade e identidade da inserção. O genoma completo de [REDACTED] do miR-(VEGFC)-coAFLB foi sequenciado e é idêntico à sequência esperada. A sequenciação completa de cada lote produzido é necessária para a libertação do lote.

O 4D-150 não é competente para replicação e foi testado para demonstrar que não está presente qualquer AAV competente para replicação detetável. Além disso, se for transduzido para um hospedeiro coinfetado com AAV de tipo selvagem ou vírus auxiliar, a pequena quantidade de ADN do capsídeo 4D-R100 torna a recombinação homóloga muito improvável e a capacidade limitada de empacotamento do capsídeo [REDACTED] em comparação com a cassete de expressão do transgene [REDACTED] restringe quaisquer eventos de recombinação que possam conduzir a um vetor competente em termos de replicação que transporta o transgene.

Além disso, foram introduzidos os seguintes elementos nos plasmídeos rep/cap e transgênico para reduzir a possibilidade de formação de AAV competente para replicação (rcAAV):

- Não existe ITR em nenhuma das extremidades da sequência rep/cap para facilitar o empacotamento
- A sequência de [REDACTED] foi inserida no AAV2 Rep ORF para aumentar o seu tamanho para [REDACTED] acima da capacidade limitada de empacotamento do capsídeo de [REDACTED] reduzindo assim a probabilidade de empacotamento da sequência rep/cap
- A região da estrutura base do plasmídeo transgênico, lida da ITR 3' à ITR 5', foi alargada através da adição de um fragmento de [REDACTED] para aproximadamente [REDACTED], acima da capacidade limitada de empacotamento do capsídeo de [REDACTED]
- Qualquer recombinação entre as sequências rep/cap e miR-(VEGFC)-coAFLB teria de ser não homóloga
- Um plasmídeo auxiliar que contém um subconjunto do genoma do adenovírus, aproximadamente 30%, fornece transitariamente os genes de ARN E2A, E4 e VA durante o fabrico do 4D-150, mas já não está presente no produto final. Este plasmídeo não contém ITR e é demasiado grande para ser empacotado de forma eficiente

Deteção de AAV2 competente para replicação no 4D-150

A metodologia de deteção de AAV competente para replicação (rcAAV) com o título *Ensaio in vitro para a deteção de AAV2 competente para replicação no 4D-150* [REDACTED]

[REDACTED] foi qualificada e resumida em [REDACTED]. A qualificação incluiu [REDACTED]

[REDACTED]. A execução da qualificação incluiu diferentes operadores em diferentes dias quanto à robustez. A qualificação do método incluiu o limite de deteção (LOD) do ensaio PCR, a linearidade, a precisão (repetibilidade, precisão de intermediação), a

Demonstração da ausência de formação de vírus competente para replicação

especificidade e o limite de deteção (LOD) [REDACTED]. O resultado da qualificação do método do ensaio *in vitro* para a deteção de AAV2 competente para replicação no 4D-150 [REDACTED] é adequado para a matriz da amostra 4D-150, uma vez que as execuções avaliadas satisfizeram todos os critérios de aceitação e determinaram que o LOD [REDACTED]

[REDACTED]

O rCAAV é determinado através de um ensaio em [REDACTED] que utiliza [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] O processo é repetido para um total de três ciclos de amplificação.

O ADN é extraído das amostras após a [REDACTED] e analisado por [REDACTED] [REDACTED] Um controlo de reagente (todos os componentes exceto ADN) serve como controlo negativo e é gerada uma curva padrão, incluindo a sequência-alvo [REDACTED] Os controlos negativos também incluem células inoculadas com adenovírus mas sem amostra de teste, e os controlos positivos incluem células inoculadas com adenovírus e wtAAV.

Para um ensaio válido, todos os frascos de adenovírus devem ser positivos para o efeito citopático induzido pelo vírus, o controlo negativo deve estar abaixo do limite de deteção por [REDACTED] e pelo menos um nível de controlo positivo deve ser positivo por [REDACTED] O R^2 da curva padrão deve ser [REDACTED], e pelo menos uma amostra de controlo de interferência deve ser positiva por [REDACTED] Os resultados são comunicados como um teste limite com níveis de rCAAV acima ou abaixo do limite de deteção.

O ensaio do rCAAV é realizado na substância farmacêutica ativa e não na colheita por duas razões. Em primeiro lugar, o plasmídeo residual na colheita pode resultar num sinal significativo no ensaio, especialmente em passagens anteriores, e a especificidade do ensaio não foi verificada nesta matriz de amostra. Em segundo lugar, a concentração viral mais baixa na colheita [REDACTED] [REDACTED] significa que o ensaio não teria a sensibilidade que pode ser obtida através da análise de uma substância farmacêutica ativa de concentração mais elevada.

- Promotor: CAG, como se segue
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
- Transgene:
 - miR-(VEGFC): consiste numa sequência de 22 bp incorporada na cassette de miARN sintético, miR-E. O miARN visa a expressão do VEGF-C, e é colocado no intrão de beta-actina de galinha do promotor do CAG
 - coAFLB: sequência com codões otimizados que codifica uma proteína idêntica à AFLB, que é composta pelo segundo domínio Ig do VEGFR1 humano e pelo terceiro domínio Ig do VEGFR2 humano fundidos com a região constante (Fc) da IgG1 humana que liga o VEGF-A, VEGF-B e PlGF
- Sinal de poliadenilação: poliA tardia do SV40
- ITR de AAV de 5' e 3' do genoma AAV2

Fornecer diagrama “mapa” do vetor clínico

Fundamentação do desenho vetorial do 4D-150

Elemento miR-(VEGFC)-coAFLB	Fundamentação para a seleção do elemento do vetor
Serótipo 4D-R100	O 4D-R100 é uma variante do capsídeo do vírus adenoassociado que pode visar eficazmente as células da retina, incluindo os fotorreceptores e as células do epitélio pigmentar da retina (EPR), após injeção intravítrea. O 4D-R100 foi identificado pela Therapeutic Vector Evolution, uma plataforma de descoberta da Directed Evolution que identifica novas proteínas do capsídeo e otimiza a capacidade do AAV para transduzir células e/ou tecidos alvo utilizando vias de administração ótimas do ponto de vista clínico.
ITR de AAV2	ITR de AAV melhor caracterizada, utilizado em todos os vetores de AAV em ensaios clínicos
Promotor CAG	Conduz a uma expressão forte, ubíqua e duradoura em mamíferos
Sequência de consenso de Kozak	GCCACC a montante do codão iniciador, na sequência líder, faz parte da sequência de consenso de Kozak (GCC)GCCA/GCCAUGG publicada e melhora a tradução em células de mamíferos.

Fornecer diagrama “mapa” do vetor clínico

Elemento miR-(VEGFC)-coAFLB	Fundamentação para a seleção do elemento do vetor
miR-(VEGFC)	micro-ARN (miARN) que visa a expressão do fator de crescimento endotelial vascular C (VEGF-C), colocado no intrão da beta-actina de galinha do promotor CAG. O VEGF-C promove a proliferação e a migração das células endoteliais para formar vasos sanguíneos. O VEGF-C promove a permeabilidade dos vasos e a fuga vascular, tendo sido relatado que se regista uma regulação positiva após o tratamento anti-VEGF nos olhos de doentes com DMRI húmida, pelo que a terapêutica dirigida ao VEGF-C, para além do VEGF-A, pode melhorar a eficácia nos doentes com DMRI húmida.
coAFLB	Sequência com codões otimizados que codifica a proteína aflibercept que se liga ao VEGF-A, VEGF-B e PlGF. As terapêuticas atualmente aprovadas para a DMRI húmida bloqueiam a sinalização através do VEGF-A. Ter como alvo o VEGF-B e o PlGF, para além do VEGF-A, pode melhorar a eficácia nos doentes com DMRI húmida.
poliA tardia do SV40	É necessário um sinal de poliA do vírus símio 40 sintético, contendo sequências mínimas, para uma poliadenilação eficiente. A poliA do SV40 aumenta a estabilidade do ARNm maduro e melhora a eficiência da tradução do ARNm.

**Caracterização molecular do
vetor clínico**

O vírus parental em causa no presente pedido é um vírus adenoassociado (AAV) da família dos parvovírus. Existem vários serótipos de vírus adenoassociados que ocorrem naturalmente (AAV1 a AAV11), mas as técnicas modernas de clonagem molecular identificaram centenas de estirpes únicas de AAV em numerosas espécies. O 4D-R100 é uma variante do capsídeo do AAV2 que foi seletivamente desenvolvida para visar eficazmente as células da retina, incluindo os fotorreceptores e as células do epitélio pigmentar da retina (EPR). O serótipo do AAV é determinado pelo capsídeo do virião, que é parte integrante do tropismo da espécie/tecido e da eficiência de infeção do AAV.

O capsídeo 4D-R100 é 98,5% idêntico ao capsídeo do AAV2. [REDACTED]

Estabilidade genética

Em geral, os vírus de ADN têm uma maior estabilidade genética do que os vírus de ARN. O ADN é termodinamicamente mais estável do que o ARN e a replicação do ADN é um processo menos propenso a erros do que a replicação do ARN. A estabilidade genética do 4D-150 é apoiada pela produção em condições conformes às BPF atuais e verificada por testes de pureza, potência e composição. A estabilidade genética foi demonstrada a três níveis: estabilidade da sequência do genoma do vetor, estabilidade indicada pela produção de proteínas funcionais in vitro e estabilidade indicada pela produção de proteínas funcionais in vivo.

A sequenciação do ADN do 4D-150 demonstrou que a integridade do genoma do vetor foi mantida no final do processo de fabrico. Um ensaio de potência com base em células demonstrou que o 4D-150 produz aflibercept funcional e miARN que visam o VEGF-C in vitro, e resulta numa redução correspondente dependente da dose nas transcrições e proteínas do VEGF-C. A expressão da proteína aflibercept funcional e do miARN foi demonstrada in vivo no humor aquoso, no humor vítreo e nos tecidos da retina-coroide de primatas não humanos injetados com 4D-150.

O 4D-150 não é competente para replicação e foi testado para demonstrar que não está presente qualquer AAV competente para replicação detetável.

Descrição da inserção

O 4D-150 é uma variante do capsídeo do vírus adenoassociado de serótipo 2 (AAV2), recombinante e incompetente para a replicação, que contém uma carga útil de transgene multimecânico: (1) miARN que tem como alvo o VEGF-C (miR-(VEGFC)) e (2) sequência com códons otimizados que codifica a proteína aflibercept (coAFLB) que se liga ao VEGF-A, VEGF-B e PlGF. Ambos os transgenes estão contidos numa única cassette de transgene e são expressos a partir do mesmo promotor CAG. O capsídeo 4D-R100 é composto por três proteínas de capsídeo (VP1, VP2 e VP3), agrupadas em 60 subunidades por virião para formar partículas de formato icosaédrico que têm tipicamente cerca de ~25 nm de diâmetro.

A sequência miR-(VEGFC)-coAFLB foi gerada através de uma combinação de síntese genética e biologia molecular.

A sequência-alvo foi sintetizada como fragmentos de oligonucleotídeos e depois montada para gerar a sequência-alvo completa. O transgene de miARN miR-E-(VEGF-C) contendo a região do intrão da beta-actina CAG foi sintetizado e clonado em pUC57 pela [REDACTED]. [REDACTED] foram cortados com várias enzimas de restrição e os fragmentos de ADN foram ligados entre si. A sequência completa foi validada utilizando NGS e sequenciação Sanger.

As ITR são as únicas sequências de ADN derivadas do AAV incluídas no genoma do vetor e são necessárias para a sua replicação e encapsidação durante a produção do produto e a formação do epissoma nuclear após a transdução.

Biodistribuição e disseminação

Os vetores virais, incluindo vetores derivados de vírus adenoassociados (AAV), são frequentemente utilizados na terapia genética. As consequências da libertação no ambiente ainda não são totalmente conhecidas, mas existem alguns dados disponíveis na literatura.

Biodistribuição e disseminação

O workshop conjunto da EMEA e ICH de 2007 sobre a excreção viral/vetorial determinou que, embora o rAAV seja extensivamente biodistribuído e a excreção seja conhecida, o vírus não é patogénico e estima-se que os riscos sejam muito baixos (Workshop EMEA/ICH 2007). Além disso, um relatório recente aprovado por vários países da UE, “Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors” (Boas práticas para a avaliação dos aspetos relacionados com os OGM no contexto dos ensaios clínicos com vetores clínicos de AAV), apoia a tese de que não existe qualquer patologia conhecida associada aos AAV e que, se não estiver presente no vetor nenhuma inserção perigosa, os riscos associados à persistência a longo prazo do vetor no ambiente podem ser considerados muito baixos. A Comissão Neerlandesa para a Modificação Genética (COGEM), um órgão consultivo científico independente que aconselha o governo sobre os riscos para a saúde humana e o ambiente decorrentes da produção e utilização de OGM, publicou um relatório “Generic environmental risk assessment of clinical trials with AAV vectors” (Avaliação genérica dos riscos ambientais dos ensaios clínicos com vetores AAV). A COGEM considera que os riscos ambientais resultantes da excreção do vetor AAV são insignificantes. A Comissão observa que, após a administração de um vetor, este se dissemina por vários tecidos e órgãos do corpo e é excretado com o tempo. Os vetores AAV podem ser excretados através do sangue, fezes, sêmen e urina. A quantidade de vetor excretado é dependente da dose e diminui gradualmente ao longo do tempo, em parte porque o doente desenvolve anticorpos neutralizantes contra o capsídeo. Num ensaio clínico com um vetor baseado em AAV2/5 (6×10^{13} vg/kg de peso corporal), o vetor foi excretado através do sêmen, saliva e fezes até à Semana 52. No entanto, a COGEM refere que, quando o ADN do vetor é encontrado em fluidos ou tecidos corporais, por exemplo através de análise PCR, isso não significa necessariamente que o vetor seja infeccioso. Os vetores AAV excretados para o ambiente estão biologicamente contidos e não irão disseminar-se mais. Assim, a COGEM considera que os riscos ambientais resultantes da excreção do vetor AAV são insignificantes.

A administração do medicamento experimental será realizada numa unidade de administração central. Os participantes serão monitorizados numa área de recuperação ou numa sala hospitalar convencional. Toda a equipa do centro clínico seguirá as precauções universais/padrão normalmente praticadas em ambientes clínicos hospitalares para a contenção de materiais potencialmente perigosos do ponto de vista biológico.

Dada a natureza da administração do medicamento (intravítrea) e os níveis transitórios/baixos de excreção esperados, o risco de exposição não intencional ao 4D-150 para os seres humanos e outras biotas é mínimo. Quase todos os genomas vetoriais de baixo nível presentes nos fluidos corporais parecem estar associados às células, e não presentes como partículas vetoriais livres. Isto torna ainda menos provável que possa haver transmissão horizontal de genomas infecciosos a outras pessoas. Além disso, nenhum dos genomas do vetor é detetado no esperma, pelo que não há probabilidade de transmissão vertical. Acresce que, com base na construção do vetor, considera-se que a construção do vetor 4D-150 foi adequadamente concebida com características tais que o vetor viral adenoassociado foi suficientemente atenuado, resultando na incapacidade do mesmo para infetar, replicar ou sobreviver fora dos seres humanos.

O 4D-150 está atualmente a ser avaliado em três estudos clínicos (4D-150-C001, 4D-150-C002 e 4D-150-C032) que estão a ser realizados nos EUA. O 4D-150-C001 é um ensaio prospetivo, multicêntrico, de Fase 1/2 de escalonamento da dose e de expansão, aleatorizado e em ocultação, em adultos com DMRI húmida submetidos a tratamento anti-VEGF ativo que tenham demonstrado uma resposta clínica consistente com a atividade anti-VEGF. O 4D-150-C002 é um ensaio de Fase 2,

aleatorizado, com controlo ativo e em dupla ocultação da terapia genética IVT 4D-150 em adultos com EMD. O 4D-150-003 (4FRONT-1) é um ensaio de Fase 3, aleatorizado aleatorizado, com controlo ativo e com dupla ocultação, da terapia genética IVT 4D-150 em adultos com DMRI neovascular.

██
██
██
██
██

Nem o AAV de tipo selvagem nem o vetor experimental 4D-150 são conhecidos por serem patogénicos para os humanos.

O vetor 4D-150 é incapaz de se replicar de forma independente, mesmo na presença de um vírus auxiliar, uma vez que não possui os genes rep e cap necessários para a recuperação/empacotamento.

No caso da transferência do vetor para um recetor humano não intencional, presume-se que os riscos sejam consideravelmente reduzidos, uma vez que o vetor não é capaz de se reproduzir e a “dose” que teoricamente pode ser transferida (por exemplo, através de aerossóis, salpicos ou fómites) será numa ordem de grandeza inferior à recebida pelos doentes.

A possibilidade de transferência inadvertida de AAV foi diretamente examinada. Neste estudo, um vetor AAV foi administrado por aerossol nebulizado a doentes com fibrose quística e foi examinada a exposição dos profissionais de saúde envolvidos na administração do vetor. Foram detetadas algumas partículas vectoriais de baixa densidade no ar e a dose estimada a que os profissionais de saúde foram potencialmente expostos foi estimada em 0,0006% da dose administrada de 10^{13} vg. Não foram comunicados efeitos negativos na saúde e o estado serológico dos profissionais de saúde para o AAV2 não se alterou. A nebulização pode ser considerada um cenário potencial para a disseminação do vetor a outras pessoas.

Biodistribuição e disseminação

No geral, a terapia genética da retina com base em AAV tem sido bem tolerada. É comum observar-se inflamação intraocular (IIO) transitória com a terapia genética da retina com AAV e é mais comum com IVT do que com as vias de administração subretiniana ou supracoroidal. Os riscos adicionais estão associados a medicamentos concomitantes (por exemplo, corticosteroides), à via de administração (por exemplo, injeção IVT) e à classe do medicamento (por exemplo, terapia genética baseada em AAV). O risco de IIO é atenuado com um regime profilático de corticosteroides (oculares ou perioculares); os indivíduos serão monitorizados quanto a sinais e sintomas de IIO ao longo do ensaio.

Os corticosteroides serão administrados de acordo com as especificações do protocolo para atenuar a IIO; o regime de corticosteroides pode ser modificado em caso de problemas de segurança relacionados com os corticosteroides. A utilização de corticosteroides oculares tópicos está associada a um maior risco de elevação da PIO, que pode resultar em glaucoma com lesões do nervo ótico, formação de cataratas subcapsulares posteriores, atraso na cicatrização de feridas e pode aumentar ou exacerbar infeções bacterianas/virais/fúngicas no olho.

O 4D-150 é administrado por injeção intravítrea (IVT). Os riscos da injeção IVT são bem conhecidos e incluem hiperemia conjuntival transitória, aumentos transitórios

Biodistribuição e disseminação

da PIO e hemorragia no local da injeção. As complicações graves, como lacerações/buracos na retina, descolamento da retina, hemorragia vítrea, catarata traumática e endoftalmite, são pouco frequentes ou raras, mas podem resultar numa diminuição da visão e podem exigir intervenção cirúrgica.

Em geral, a atual avaliação benefício-risco apoia a continuação da investigação do 4D-150 na população selecionada.

A imunogenicidade do 4D-150 foi amplamente caracterizada no ensaio clínico de Fase 1/2 e não foram encontradas associações clinicamente significativas com a eficácia ou segurança. As respostas imunitárias emergentes do tratamento ao 4D-150 continuarão a ser monitorizadas nos ensaios clínicos de Fase 3.

Os títulos de anticorpos de ligação ao capsídeo 4D-R100 emergentes do tratamento, quando detetados, persistiram ao longo do acompanhamento em níveis relativamente estáveis, por vezes decrescentes, que geralmente se mantiveram próximos do intervalo de títulos de anticorpos preexistentes resultantes da exposição prévia ao AAV de tipo selvagem. Os anticorpos contra o capsídeo 4D-R100 detetáveis e emergentes do tratamento foram neutralizantes quando testados, sem diminuição substancial do potencial neutralizante ao longo do tempo. Verificou-se também uma boa correlação entre a magnitude da ligação do capsídeo 4D-R100 e os títulos de neutralização em amostras positivas para anticorpos, demonstrando que os títulos de anticorpos de ligação podem servir como indicador aproximado e relativo do potencial de neutralização. Os anticorpos emergentes do tratamento contra o produto transgénico AFLB foram muito pouco frequentes, sempre transitórios, e apresentaram títulos mínimos no ensaio clínico de Fase 1/2 em curso até à data, o que não teve impacto na FD, segurança ou eficácia.

Não se espera que estes anticorpos de baixo título neutralizem o produto transgénico. Isto é consistente com a literatura que demonstra a baixa imunogenicidade dos produtos AFLB recombinantes, que desencadeiam anticorpos em 1-3% dos doentes tratados.

Não foi observada qualquer inflamação ocular clinicamente significativa em indivíduos tratados com 4D-150 no ensaio clínico de Fase 1/2, e não existe qualquer correlação entre as baixas pontuações de inflamação intraocular (IIO) e os números geralmente baixos de células T periféricas para o capsídeo 4D-R100 ou AFLB. As células T periféricas são também fundamentalmente menos susceptíveis de contribuir para a inflamação ocular, uma vez que o olho é um órgão imunologicamente privilegiado com acesso restrito às células imunitárias e vários mecanismos imunossupressores específicos dos tecidos.

O 4D-150 é um vírus incompetente na replicação derivado do AAV2. As modificações genéticas não afetam o seu tropismo natural do hospedeiro e tecidual.

Não foram realizados estudos específicos sobre a transmissão do 4D-150 entre seres humanos ou animais. Não foram realizados estudos de excreção em humanos para o 4D-150; a excreção será monitorizada como parte das avaliações do ensaio clínico 4D-150 realizadas com intervalos de 4 semanas (ver Protocolo; Anexo I). Antes da alta no Dia 1, os participantes devem ser aconselhados sobre o possível risco de excreção do genoma e instruídos a não partilharem objetos ou participarem em atividades que possam expor outras pessoas às suas lágrimas ou secreções nasais durante 6 meses, ou em atividades em que haja troca de saliva durante 3 meses. Os participantes

Biodistribuição e disseminação

sexualmente ativos serão instruídos a utilizar um método de barreira adequado durante as relações sexuais durante 3 meses após a administração do Dia 1.

Contudo, foram realizados estudos de excreção em primatas não humanos após a injeção IVT de medicamentos experimentais baseados no capsídeo 4D-R100. Com base nestes dados de apoio, espera-se uma biodistribuição sistémica limitada e não significativa com o 4D-150. A excreção do medicamento experimental 4D-125 e 4D-110, que são medicamentos experimentais baseados no capsídeo 4D-R100, foi avaliada no contexto de estudos de toxicologia e biodistribuição de BPL de 6 meses em PNH machos [REDACTED]. De referir que estas são doses [REDACTED] do que as doses clínicas previstas de 4D-150. Após uma dose única de IVT, a excreção do genoma foi avaliada em amostras de sangue total, lágrimas, saliva, fezes, secreções nasais, urina e sémen (apenas 4D-110) no [REDACTED] [REDACTED] pós-IVT. A excreção do vetor foi avaliada usando um método sensível baseado em [REDACTED] capaz de detetar especificamente o vetor de ADN em 10 cópias por amostra.

Foi detetada a excreção do genoma 4D-125 de macacos-cinómolgos machos juvenis no sangue, urina, fezes, secreções nasais, saliva e lágrimas de ambos os olhos no [REDACTED]. Todas as amostras de sangue dos grupos de dose baixa estavam abaixo do nível de deteção (*below level of detection*, BLOD) na [REDACTED] e todas as amostras de sangue estavam livres de vírus detetáveis na [REDACTED]. Da mesma forma, todas as amostras de urina e fezes eram BLOD na [REDACTED] assim como as secreções nasais e a saliva dos grupos de dose baixa. Todas as secreções nasais e saliva eram BLOD na [REDACTED]. Enquanto todas as amostras de lágrimas exibiam genomas detetáveis no [REDACTED] [REDACTED] e não havia genomas detetáveis nas lágrimas de nenhum dos olhos na [REDACTED]. Assim, o 4D-125 foi excretado em pequena escala em cada uma das diferentes amostras nos pontos de tempo iniciais, mas os níveis de ADN diminuíram rapidamente e não foram detetados em nenhum tipo de amostra na [REDACTED].

A excreção do genoma foi também avaliada em macacos-cinómolgos machos adultos após uma única dose IVT com o medicamento experimental 4D-110 baseado no capsídeo 4D-R100. De um modo geral, o perfil de excreção do genoma foi semelhante ao observado com o 4D-125, com algumas exceções. Na [REDACTED] todas as amostras de urina, saliva e fezes eram BLOD e permaneceram como tal até à [REDACTED]. Várias amostras de sémen colhidas na Semana 3 tinham níveis de ADN detetáveis, mas tal como na urina, saliva e fezes, todas as amostras de sémen colhidas na [REDACTED] eram BLOD. Da mesma forma, todas as secreções nasais e amostras de lágrimas do olho esquerdo (não tratado) eram BLOD na [REDACTED] e permaneceram BLOD até à [REDACTED]. Como era previsível, a maioria das amostras de lágrimas do olho direito (tratado) ainda continham vetor detetável na [REDACTED] e apenas duas amostras de sangue foram quantificáveis para ADN de 4D-110 neste ponto temporal. [REDACTED], os genomas 4D-110 ainda eram detetáveis no olho direito, enquanto todas as amostras de sangue e todas as outras amostras de secreções eram BLOD, sugerindo a depuração de 4D-110 de tecidos não alvo.

V) Informação relativa ao ensaio clínico

Número EudraCT (quando disponível)	2025-521349-25-00
Número de referência da notificação de libertação deliberada (quando disponível e aplicável)	Ainda não está disponível
Título do ensaio clínico	Um ensaio de Fase 3, aleatorizado, duplamente mascarado, de controlo ativo de uma injeção intravítrea única de 4D-150 em adultos com neovascularização macular secundária à degeneração macular relacionada com a idade (4FRONT-2)
Nome do investigador principal	Nori Kasahara
Objetivo do estudo	O objetivo do ensaio é avaliar a eficácia, segurança e durabilidade de uma injeção intravítrea (IVT) única de 4D-150 (3 ×1010 genomas do vetor [vg]) em comparação com aflibercept (2 mg IVT) a cada 8 semanas (Q8W) em adultos com DMRI neovascular
Data prevista de início e fim do ensaio	Data de início na UE: Aproximadamente 3T 2025 Data de fim na UE (última dose): Aproximadamente 4T 2026
Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo	<input type="checkbox"/> doentes da UE <input type="checkbox"/> doentes em Portugal
Indicar se foi apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental ou se está prevista a sua apresentação em outros Estados-Membros	Sim Áustria, Bulgária, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Itália, Letónia, Lituânia, Polónia, Eslováquia, Espanha

VI) Localizações previstas para o estudo

Nome da organização	<ul style="list-style-type: none"> AIBILI – Association For Innovation And Biomedical Research On Light And Image Unidade Local de Saúde de Coimbra E.P.E. Unidade Local de Saúde de São João E.P.E.
Endereço	<ul style="list-style-type: none"> Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal
Nome da pessoa de contato	<ul style="list-style-type: none"> Dr. Inês Marques (Principal Investigator) Dr. Rufino Silva (Principal Investigator) Dr. Ângela Carneiro (Principal Investigator)
Telefone	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Endereço eletrónico	<ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED]
Atividades planeadas	<ul style="list-style-type: none"> - Receção do OGM - Armazenamento do OGM - Preparação do OGM para administração a participantes no ensaio clínico - Administração do OGM a participantes em ensaios clínicos - Amostragem dos doentes após a administração - Armazenamento de amostras e vestígios de OGM para destruição <p>As seguintes instalações dos hospitais acima mencionados estarão envolvidas no tratamento do OGM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A farmácia estará envolvida na receção, armazenamento e preparação do OGM. 2. A unidade onde se realizará o ensaio estará envolvida na administração do OGM, amostragem de doentes e armazenamento de amostras
Nível de contenção	Nível de Biossegurança 1
Nome e dados de contato da pessoa responsável	<p>[REDACTED]</p> <p>SVP, Clinical Operations</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

VII) Armazenamento do vetor clínico no Centro clínico

O produto em si, na embalagem final [REDACTED] será armazenado antes da administração num ambiente seguro (farmácia ou outra instalação de armazenamento seguro de ME) a [REDACTED] nos centros clínicos.

A intrusão por indivíduos não autorizados é, portanto, considerada adequadamente controlada. Não são considerados necessários outros procedimentos para impedir a entrada de outros organismos no local, uma vez que o 4D-150 é uma versão incompetente para replicação do AAV2 de tipo selvagem. Dentro de uma instalação médica, estarão implementados procedimentos gerais de controlo e limpeza de pragas, conforme ditado pelos procedimentos específicos do local para higiene geral.

VIII) Logística para transporte no Centro do vetor clínico

A libertação do produto 4D-150 será realizada nos centros clínicos. O Promotor irá dar formação ao pessoal do centro qualificado e delegado antes da libertação. A preparação da dose e a retirada do produto do frasco para a seringa de administração serão realizadas por pessoal qualificado/com formação que use EPI adequado para BSL-1 (Nível de Biossegurança 1). O produto 4D-150 remanescente no frasco será categorizado como sendo de risco biológico e destruído de acordo com os requisitos locais de BSL-1.

O 4D-150 será administrado pelo investigador clínico através de uma única injeção intravítrea de 50 µl. A seringa e a agulha de administração serão eliminadas com material de risco biológico e destruídas de acordo com os requisitos locais de BSL-1.

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

Reconstituição (sempre que aplicável, resumir os passos de reconstituição)	N/A
Forma e potência farmacêutica	Solução para injeção intravítrea (IVT) única Frasco para injetáveis de 2 ml, contendo 0,3 ml de produto Concentração no frasco: $6,0 \times 10^{11}$ genomas do vetor (vg)/ml
Modo de administração	Intravítrea
Informações sobre posologia e calendário de administração (em caso de dosagem repetida)	Dose única do doente: $(3 \times 10^{10}$ genomas do vetor [vg]) \rightarrow 50 μ l
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)	A emulsão oftálmica de difluprednato a 0,05% foi selecionada para administração como medicamento auxiliar neste estudo devido ao seu perfil de risco-benefício, elevada lipofilicidade e design de pró-fármaco à base de éster, que permite a penetração ocular, posologia conveniente para promover a adesão ao tratamento, atividade anti-inflamatória sustentada e frequência de dosagem reduzida em comparação com outros corticosteroides. A emulsão oftálmica de difluprednato a 0,05% (comercializada como Durezol® nos EUA e Canadá) é um colírio de corticosteroides tópicos aprovado nos Estados Unidos desde 2008 para o tratamento da inflamação e dor associadas à cirurgia ocular e à uveíte anterior endógena. A dose e a posologia da emulsão oftálmica de difluprednato a 0,05% neste estudo são consistentes com as avaliadas no estudo de Fase 1/2 4D-150-C002. Foi observada uma baixa incidência de IOI. Os participantes serão também monitorizados quanto a sinais e sintomas de IOI durante todo o estudo. As disposições para o tratamento de IOI clinicamente significativas são também especificadas.

X) Medidas para prevenir a disseminação no ambiente

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

O medicamento experimental só será fornecido a centros clínicos qualificados, participante a participante, após confirmação da elegibilidade do participante e uma revisão dos documentos de registo/documentos essenciais.

Pessoal qualificado com formação específica no protocolo será responsável pela receção do material enviado pelo Promotor, armazenamento, documentação de rastreabilidade do produto no centro de investigação, preparação (retirada do produto 4D-150 do frasco para a seringa de administração) no dia da administração e eliminação.

Além disso, toda a equipa do estudo receberá formação sobre o Protocolo do Ensaio Clínico e Manual de Farmácia como parte do arranque do centro do estudo.

O vetor 4D-150 deriva de um vírus e deve ser considerado e manuseado como um agente infeccioso. Dada a natureza não replicativa do organismo modificado, a natureza do transgene e o facto de o organismo parental não ser reconhecidamente patogénico, os procedimentos BSL-1 são adequados no contexto clínico.

No mínimo, são necessárias avaliações de risco institucionais para determinar as precauções apropriadas para as tarefas e processos de trabalho.

2. Equipamento de proteção individual

As práticas de segurança biológica padrão são semelhantes entre as diretrizes e são normalmente seguidas pelas instalações médicas ao manusear medicamentos injetáveis e resíduos médicos, tais como:

- Acesso restrito
- Armazenamento seguro
- Formação do pessoal
- Disponibilidade de equipamento de proteção individual (EPI; batas de laboratório, batas, luvas e óculos de segurança)
- Procedimentos locais padrão estabelecidos para o manuseamento de materiais com potencial risco biológico, tais como amostras de doentes/fluidos e resíduos médicos (autoclaves, recipientes para objetos perfurocortantes, incineradores, desinfetantes e superfícies de limpeza adequadas).

As medidas de proteção dos trabalhadores propostas para a preparação e administração do 4D-150 estão, portanto, em conformidade com as recomendadas globalmente para a manipulação de organismos BSL-1 num ambiente de investigação.

Todo o pessoal envolvido na administração do medicamento experimental deve assistir a uma formação em serviço sobre o método correto de administração e participar num ensaio de preparação e funcionamento antes de injetar o primeiro participante

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 desinfecção aplicados devem ser justificados, fornecendo evidência de que o método escolhido é suficientemente ativo contra o vetor clínico

Todos os materiais descartáveis (incluindo, mas não se limitando a luvas, máscaras, seringas, agulhas e frascos) que entrem em contacto com o medicamento experimental serão eliminados como materiais com risco biológico, de acordo com as práticas e políticas institucionais individuais. Em geral, os materiais serão eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de risco biológico e descontaminados por incineração.

O medicamento experimental não utilizado e os frascos, a tampa e o selo de alumínio podem ser descontaminados com um toalhete desinfetante seguido de uma solução de IPA a 70% ou de um agente de limpeza e incinerados de acordo com a prática institucional. Após a descontaminação, os materiais serão eliminados como resíduos de risco biológico. Se o medicamento experimental em excesso for inativado por meios químicos, pode ser deitado num lavatório com água corrente ou de outra forma em conformidade com os procedimentos locais e institucionais de eliminação e limpeza.

Os materiais, equipamento e superfícies não descartáveis serão descontaminados com um toalhete desinfetante seguido por um agente de limpeza ou solução IPA a 70%.

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

A equipa do centro clínico seguirá as instruções e documentará nas folhas de cálculo (contidas no Manual de Farmácia) a destruição do medicamento experimental não diluído e diluído não utilizado, juntamente com os resíduos gerados associados.

Em resumo, o 4D-150 é classificado como um agente de grupo de risco BSL-1. Todos os materiais utilizados no manuseamento do ME devem ser eliminados como resíduos de risco biológico de acordo com as políticas institucionais e recomendações do CRI. A superfície de trabalho utilizada para a preparação do tratamento do estudo deve ser limpa com desinfetante ou IPA a 70%. Todos os outros materiais, como um espelho da tampa, devem ser colocados em autoclave ou esterilizados de forma semelhante.

O Promotor fornecerá instruções ao centro para o processo de devolução e se o item deve ser devolvido ao Promotor ou eliminado no centro. O associado do ensaio clínico sem ocultação e o coordenador do estudo sem ocultação devem analisar os materiais do estudo antes da sua devolução/destruição no sistema IRT, com documentação arquivada no centro. Os frascos para injetáveis e/ou kits de 4D-150, AFLB e kits de simulação usados ou não usados (por exemplo, expirados ou em quarentena e considerados inadequados para utilização) devem ser destruídos no centro de acordo com os procedimentos de destruição do medicamento do estudo no centro ou devolvidos ao Promotor se o centro não os conseguir eliminar. A destruição deve ser documentada no registo de contabilização do medicamento e deve ocorrer monitorização pelo associado do ensaio clínico sem ocultação sem ocultação.

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

Os resíduos gerados a partir da preparação e injeção de 4D-150 serão limitados a:

- Frascos para injetáveis usados do medicamento experimental
- Equipamento de preparação usado na farmácia; seringa, agulhas, frascos para injetáveis
- Sacos utilizados para transportar equipamento potencialmente contaminado de e para a farmácia
- Compressas usadas e itens usados para limpar a área injetada
- Equipamento de proteção individual utilizado durante a preparação e administração da dose

Para cada centro que realize uma injeção IVT, a quantidade esperada de resíduos é a seguinte: a retirada do produto do frasco para injetáveis exigirá uma agulha com filtro e uma seringa. A agulha com filtro será removida e será ligada uma nova agulha de injeção à mesma seringa. Estes três dispositivos médicos entrarão em contacto com o produto 4D-150. Os restantes resíduos gerados serão consistentes com um procedimento típico de recolha de sangue, incluindo equipamento de proteção pessoal potencialmente contaminado, como luvas descartáveis, compressas, material absorvente de laboratório diverso e outros materiais descartáveis de rotina de farmácia e laboratório. Espera-se que, no máximo, seja necessário um pequeno saco de resíduos de risco biológico para cada administração.

O 4D-150 é um vírus não competente para replicação, não patogénico, que se considera que apresenta um risco muito inferior para a saúde humana do que outros resíduos biológicos humanos que são frequentemente eliminados em instalações médicas.

O 4D-150 é sensível à inativação por uma variedade de métodos físicos e químicos frequentemente disponíveis.

Após a administração de 4D-150 numa instituição médica, os frascos para injetáveis do medicamento usados (ou parcialmente usados), as seringas e as agulhas utilizadas para a preparação e administração da dose devem ser destruídos de forma consistente com a prática padrão da instituição e de acordo com as diretrizes locais relacionadas com a gestão de materiais de risco biológico.

Métodos e materiais para contenção e limpeza

Derrame: contenha um derrame e descontamine a área utilizando um desinfetante, como lixívia com cloro a 10% (solução de hipoclorito de sódio a 0,5% aproximadamente). Faça o seguimento limpando a área do derrame com sabão e água ou com solução de etanol a aproximadamente 70%, dependendo das superfícies contaminadas. Elimine todos os materiais utilizados no manuseamento do produto 4D-150 como resíduos de risco biológico, de acordo com os procedimentos institucionais.

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

Os participantes serão aconselhados sobre os possíveis riscos de excreção do genoma. Será pedido aos participantes que não partilhem objetos ou participem em atividades que possam expor outras pessoas às suas lágrimas ou secreções nasais durante 6 meses, ou em atividades em que haja troca de saliva durante 3 meses. Todos os participantes sexualmente ativos têm de concordar em utilizar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante as relações sexuais, durante 3 meses após a administração do 4D-150 para minimizar o risco, em caso de excreção do vetor, de quaisquer efeitos indesejados que sejam atualmente desconhecidos.

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

Os homens sexualmente ativos não devem ser pais ou doar esperma durante 3 meses após o Dia 1 do estudo.

8. Outras medidas (quando aplicável)

Não aplicável

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

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

Dada a natureza da administração do medicamento (intravítrea) e os níveis transitórios/baixos de excreção esperados, o risco de exposição não intencional ao 4D-150 para os seres humanos e outras biotas é mínimo.

Todas as amostras laboratoriais serão colhidas num centro clínico ou hospital aprovado. Apenas o pessoal qualificado que esteja familiarizado com os procedimentos que minimizam a exposição indevida para si próprio e para o ambiente será responsável pela recolha e manuseamento de amostras biológicas. A equipa que realizar os procedimentos e o manuseamento irá usar EPI, como avental descartável, luvas, proteção ocular e máscaras cirúrgicas. Os laboratórios que processam as amostras clínicas irão utilizar precauções padrão para fluidos corporais.

Para testes anti-R100 ou anti-aflibercept, as amostras serão colhidas de acordo com os procedimentos aprovados para os tubos pré-fornecidos, congeladas e enviadas em gelo seco. Para testes de química clínica e hematologia, as amostras serão colhidas de acordo com os procedimentos aprovados para os tubos fornecidos e enviadas à temperatura ambiente em caixas de kit pré-fornecidas.

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 colhidas em vários pontos temporais de acordo com o calendário de avaliação incluído no protocolo do ensaio clínico 4D-150-C004 (Tabelas 2-1 e 2-2). As amostras biológicas, como sangue, podem conter o vetor clínico administrado em pontos temporais precoces e presume-se que os níveis sejam baixos a negligenciáveis após 3 a 6 meses.

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

Os centros irão enviar todas as amostras laboratoriais para o laboratório central no dia em que forem colhidas.

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

[Redacted Signature]

Nome

[Redacted Name]
Senior Site Activation Specialist
Syneos Health Portugal, Unipessoal Lda.
[Redacted Address]

Data

08-Jul-2025

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

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/fip/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