

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

RESUMO DO FORMATO DE INFORMAÇÃO DE NOTIFICAÇÃO PARA O LANÇAMENTO DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS QUE NÃO SEJAM PLANTAS MAIS COM MAIOR ALTURA, EM CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11 DA DIRETIVA 2001/18/CE

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

A. Informações gerais

1. Detalhes da notificação

- | | |
|--|--|
| (a) Estado-Membro de notificação | Portugal |
| (b) Número de notificação | B/PT/25/01 |
| (c) Data de confirmação da notificação | 10/06/2025 |
| (d) Título do projeto | 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) |
| (e) Período proposto do lançamento | De 3º trimestre de 2025 (1 de julho de 2025) até ao 4º trimestre de 2026 (31 de janeiro de 2026) |

2. Notificador

Nome da instituição ou empresa:

Syneos Health Portugal, Unipessoal Lda.
Calçada Nova de São Francisco, 10, Piso 1
1200-300 Lisboa, Portugal
Email: SM_SSU_Spain@syneoshealth.com

4D Molecular Therapeutics, Inc.
Email: reg@4dmt.com
Telefone: (510) 902-2072
Morada: 5858 Horton Street, Suite 455
Emeryville, CA 94608 EUA

País Estados Unidos

3. Caracterização do OGM

- (a) Indicar se o OGM é um:

viroide	(.)
vírus ARN	(.)

vírus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
bactéria	<input type="checkbox"/>
fungo	<input type="checkbox"/>
animal	
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- inseto	<input type="checkbox"/>
- peixe	<input type="checkbox"/>
- outros animais	<input type="checkbox"/>

especificar filo, classe ...

(b) Identidade do OGM (género e espécie)

Género: Dependovírus

Espécie: Vírus adeno-associado / variante do serotipo 2 (AAV2) (4D-R100)

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

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 verificou que o 4D-150 produz aflibercept funcional e miRNA com alvo no VEGF-C in vitro e resulta numa redução correspondente dependente da dose nas transcrições e proteínas do VEGF-C num ensaio com base em células. A expressão funcional da proteína aflibercept e do miRNA foi demonstrada in vivo em humor aquoso, humor vítreo e tecidos da retina-coroideia de NHP injetados com 4D-150.

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

4. Está planeado o mesmo lançamento de OGM para outra parte da Comunidade (em conformidade com o Artigo 6(1)), pelo mesmo notificador?

Sim Não

Em sim, inserir o código(s) do país

AT, BG, CZ, FR, DE, HU, IT, LV, LT, PL, PT, SK, ES

5. O mesmo OGM foi notificado para lançamento noutra local da Comunidade pelo mesmo notificador?

Sim Não

Se sim:

- Estado-Membro da notificação	...
- Número de notificação	B/./././....

Por favor usar os códigos de país seguintes:

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

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

Sim Não

Se sim:

- Estado-membro da notificação Estados Unidos
- Número da notificação NCT05197270, NCT05930561

7. Resumo do potencial impacto ambiental do lançamento dos OGM.

O *workshop* conjunto EMEA e ICH de 2007 sobre o contágio viral/vetor determinou que apesar de o rAAV ser biodistribuído extensivamente e o contágio ser conhecido, 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, ‘Boas práticas para a avaliação dos aspetos relacionados com os OGM no contexto dos ensaios clínicos com vetores clínicos de VAA’ (EUROPE, 2019), apoia a tese de que não há 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 dos Países Baixos para a Modificação Genética (COGEM), um órgão consultivo científico independente que presta aconselhamento ao governo sobre os riscos para a saúde humana e para o ambiente da produção e uso de OGM, publicou um relatório ‘Avaliação de risco ambiental genérico de ensaios clínicos com vetores VAA’ (COGEM, 2019). A COGEM considera que os riscos ambientais resultantes da disseminação do vetor VAA são insignificantes. A Comissão mencionou que um vetor se dissemina por vários tecidos e órgãos do corpo e é eliminado com o tempo depois de ser administrado. Os vetores VAA podem ser espalhados através do sangue, fezes, sémen e urina. A quantidade de vetor libertado 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} gv/kg de peso corporal), o vetor foi disseminado através do sémen, saliva e fezes até à Semana 52. No entanto, a COGEM menciona 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 VAA disseminados para o ambiente estão biologicamente contidos e não vão disseminar-se mais. Assim, a COGEM considera que os riscos ambientais resultantes do contágio do vetor VAA são insignificantes.

B. **Informações relativas ao organismo recetor ou parental de onde deriva o OGM**

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

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

(selecionar apenas uma opção)

- viroide (.)
- vírus ARN (.)
- vírus ADN (X)
- bactéria (.)
- fungo (.)
- animal
- mamíferos (.)
- inseto (.)
- peixe (.)

- outros animais (.)
(especificar filo, classe) ...

outro, especificar ...

2. Nome

- (i) ordem e/ou táxon mais alto (para animais) N/A
(ii) *Dependovirus* do género
(iii) espécie *Vírus adeno-associado serotipo 2*
(iv) variante de *subespécies(4D-R100)*
(v) estirpe ...
(vi) pathovar (biotipo, ecotipo, raça, etc.) ...

3. Distribuição geográfica do organismo

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

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

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

Atlântico X
Mediterrânico X
Boreal X
Alpino X
Continental X
Macaronésio X

(ii) Não (.)
(iii) Desconhecido (.)

(c) É usado com frequência no país onde a notificação é feita?
Sim (X) Não (.)

(d) É mantido frequentemente no país onde a notificação é feita?
Sim (X) Não (.)

4. Habitat natural do organismo

(a) Se o organismo é um microrganismo

água (.)
solo, vida livre (.)
solo em associação com sistemas vegetais (.)
em associação com sistemas de folha/haste de plantas (.)
outros, especificar *humanos e primatas não humanos*

(b) Se o organismo é um animal: habitat natural ou um agroecossistema habitual:
não aplicável

5. (a) Técnicas de deteção
Reação em cadeia da polimerase quantitativa (QPCR)
Ensaio de imunoabsorção ligada a enzimas (ELISA)

(b) Técnicas de identificação
Reação em cadeia da polimerase quantitativa (QPCR)
Ensaio de imunoabsorção ligada a enzimas (ELISA)

6. O organismo recetor é classificado ao abrigo das regras comunitárias existentes relativamente à proteção da saúde humana e/ou do ambiente?

Sim (X) Não (.)

Se sim, especificar

Os VAA de tipo selvagem não são classificados nos Grupos de risco 2, 3 ou 4 de acordo com a Diretiva 2000/54/CE sobre a proteção dos trabalhadores contra riscos relacionados com a exposição a agentes biológicos no trabalho (Anexo III da Diretiva). Foi designado um agente biológico do Grupo de risco 1, definido na UE como 'um agente que é improvável causar doença humana.

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim:

(a) para quais dos seguintes organismos:

humanos (.)
animais (.)
plantas (.)
outros (.)

(b) fornecer as informações pertinentes especificadas no ponto II do anexo III A. (A)(11)(d) da Diretiva 2001/18/CE

...

8. Informação sobre reprodução

(a) Tempo de geração em ecossistemas naturais:
A replicação de VAA do tipo selvagem num hospedeiro infetado pode demorar de 24 a 48 horas, mas a replicação exige a coinfeção com um vírus auxiliar.

(b) Tempo de geração no ecossistema onde vai ocorrer o lançamento:
Não aplicável, uma vez que o vetor não é capaz de replicação conforme mencionado acima.

(c) Forma de reprodução: Sexual N/A Assexual X

(c) Fatores que afetam a reprodução:

o VAA de tipo selvagem sobrevive no ambiente como uma infecção persistente nas espécies de vertebrados hospedeiros ou como uma infecção latente no núcleo de algumas células infetadas em cultura, onde pode permanecer inativo indefinidamente ou ser reativado pelo vírus auxiliar que dá origem à secreção do vírus.

9. Sobrevivência

(a) capacidade de formar estruturas que melhoram a sobrevivência ou a dormência:

- (i) endosporos (.)
- (ii) quistos (.)
- (iii) esclerócios (.)
- (iv) esporos assexuais (fungos) (.)
- (v) esporos sexuais (fungos) (.)
- (vi) ovos (.)
- (vii) pupas (.)
- (viii) larvas (.)
- (ix) outros, especificar que os VAA têm a capacidade de formar

concatemeres extracromossômicos que permanecem epissômicos por períodos de tempo prolongados.

(b) fatores relevantes que afetam a sobrevivência:

Devido à sua dependência de um vírus auxiliar para replicação (tipicamente um adenovírus), o AAV pode ser considerado como apresentando sazonalidade. As regiões temperadas apresentam vagas sazonais na ocorrência de infecções adenovirais, com as incidências mais altas a ocorrerem no outono, inverno e início da primavera.

Fora do hospedeiro, os vírus com envelope não lipídico, como o VAA, são resistentes a desinfetantes de baixo nível, sobrevivem bem fora do ambiente laboratorial e podem ser facilmente transmitidos através de fômites. As partículas de VAA são resistentes a uma gama ampla de pH (pH 3-9) e podem resistir a um aquecimento a 56° Celsius durante 1 hora. O VAA não forma estruturas de sobrevivência, mas pode permanecer infeccioso durante pelo menos um mês a temperatura ambiente após dessecação simples ou liofilização.

É destruído por 0,5% das soluções aquosas de hipoclorito de sódio e produtos de limpeza ou desinfetantes para as mãos que sejam eficazes contra vírus não envolvidos.

10. (a) Formas de disseminação

Pensa-se que os VAA se espalhem na natureza através da inalação de gotículas aerossolizadas, contacto com a membrana mucosa, ou ingestão.

(b) Fatores que afetam a disseminação

O VAA requer a coinfeção com um vírus auxiliar.

11. Modificações genéticas anteriores do organismo recetor ou parental já notificado para lançamento no país onde a notificação é feita (indicar números de notificação)

..., B/././... Diferentes serótipos de AAV são vetores padrão nas abordagens de terapia genética atuais. O Voretigene neparvovec (Luxturna), um serotipo de AAV 2, foi aprovado pela EMA em 2018 para o tratamento sub-retiniano da amaurose congênita de Leber.

C. Informações relativas à modificação genética

1. Tipo de modificação genética

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

2. Resultado pretendido da modificação genética

O 4D-150 é um produto de terapia genética com base em vírus adeno-associados (VAA) multimecanistas em desenvolvimento para o tratamento de degeneração macular neovascular (húmida) relacionada com a idade (DMNi, também referida como DMI exsudativa) e edema macular diabético (EMD).

O 4D-150 expressa aflibercept (um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)) e microRNA que tem como alvo a expressão do fator de crescimento C vascular endotelial (VEGF-C).

3. (a) Foi usado um vetor no processo de modificação?

Sim (X) Não (.)

Se não, passar diretamente para a pergunta 5.

(b) Se sim, o vetor está total ou parcialmente presente no organismo modificado?

Sim (X) Não (.)

Se não, passar diretamente para a pergunta 5.

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

(a) Tipo de vetor

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

(b) Identidade do vetor

São usados três plasmídeos de ADN para a produção de 4D-150

(c) Gama do hospedeiro do vetor

Bactérias

(d) Presença no vetor de sequências que fornecem um fenótipo selecionável ou identificável

Sim (X) Não (.)

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

Indicação de qual é o gene de resistência ao antibiótico que é inserido
Canamicina

(e) Fragmentos constituintes do vetor

O plasmídeo 1 codifica os elementos do genoma do vetor VAA2-transgene

O plasmídeo 2 codifica os genes *rep* e *cap* do VAA2

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

(f) Método para introduzir o vetor no organismo recetor

(i) transformação (.)

(ii) eletroporação (.)

(iii) macroinjeção (.)

(iv) microinjeção (.)

(v) infecção (.)

(vi) outro, especificar Transinfecção

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

(i) transformação (.)

(ii) microinjeção (.)

(iii) microencapsulação (.)

(iv) macroinjeção (.)

(v) outro, especificar ...

6. Composição da inserção

(a) Composição da inserção

O 4D-150 inclui a seguinte cassette de transgene

(1) Promotor: CAG

(2) Transgene: miR-(VEGFC): expressão de micro-ARN (miARN) direcionada para o fator de crescimento endotelial vascular C (VEGF-C), colocado no intrão de beta-actina de galinha do promotor CAG e coAFLB: codificação de sequência otimizada para o codão da proteína aflibercept que se liga ao VEGF-A, VEGF-B e PlGF

(3) Sinal de poliadenilação SV40 poliA tardio

(4) Repetições terminais invertidas de VAA 5' e 3' (ITRs)

(b) Fonte de cada parte constituinte da inserção

(1) Promotor: (C) citomegalovírus (CMV) potenciador imediato, (A) primeiro exão e o primeiro intrão do gene *beta-actina* de galinha, (G) splice aceitador do gene *beta-globina* de coelho

(2) Transgene: *ADNc Homo Sapiens*

(3) SV40 poliA tardio: vírus símio sintético

(4) ITR: VAA

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

(1) Promotor CAG: conduz a uma expressão forte, ubíqua e duradoura em mamíferos

(2) Transgene: expressa aflibercept e miARN

(3) SV40 PoliA tardio: aumenta a estabilidade do ARNm maduro e melhora a eficiência da tradução do ARNm.

(4) TR: embalagem viral

(d) Localização da inserção no organismo hospedeiro

- num plasmídeo livre (.)
- integrada no cromossoma (.)
- outra, especificar **epissómica**

(e) A inserção contém partes cujo produto ou função não são conhecidos?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar ...

D. Informações sobre o(s) organismo(s) do qual é derivada a inserção

1. Indicar se é:

viroide (.)

vírus ARN (.)

vírus do ADN (.)

bactéria (.)

fungo (.)

animal

- mamíferos (.)

- inseto (.)

- peixe (.)

- outros animais (.)

(especificar filo, classe) ...

outro, especificar **Humano**

2. Nome completo

(i) ordem e/ou táxon mais alto (para animais) N/A

(ii) nome de família para plantas N/A

(iii)	género	N/A
(iv)	espécies	Homo
(v)	subespécies	sapiens
(vi)	estirpe	N/A
(vii)	linha de cultura/criação	N/A
(viii)	pathovar	N/A
(ix)	nome comum	Humano

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, especificar o seguinte:

(b) para quais dos seguintes organismos:

humanos (.)
animais (.)
plantas (.)
outros ..

(b) as sequências doadas são envolvidas de qualquer forma nas propriedades patogénicas ou nocivas do organismo

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, fornecer as informações relevantes ao abrigo do Anexo III A, ponto II(A)(11)(d):

...

4. O organismo dador é classificado ao abrigo das regras comunitárias existentes relativamente à proteção da saúde humana e do ambiente, como a Diretiva 90/679/CEE sobre a proteção dos trabalhadores a riscos de exposição a agentes biológicos no trabalho?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar ...

5. O organismo dador e recetor troca naturalmente material genético?

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado

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

(a) o OGM é diferente do recetor no que diz respeito à sobrevivência?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar ...

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

Sim Não Desconhecido
Especificar se o 4D-150 não tem os genes *rep* e *cap*, por isso a replicação é incompetente na presença de um vírus auxiliar

(c) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que diz respeito à disseminação?

Sim Não Desconhecido

Especificar se o 4D-150 não pode entrar num ciclo infeccioso mesmo na presença da função auxiliar

(d) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que diz respeito à patogenicidade?

Sim Não Desconhecido

Especificar ...

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

A estabilidade genética do 4D-150 é apoiada pela produção em condições de 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 verificou que o 4D-150 produz aflibercept funcional e miRNA com alvo no VEGF-C *in vitro* e resulta numa redução correspondente dependente da dose nas transcrições e proteínas do VEGF-C num ensaio com base em células. A expressão funcional da proteína aflibercept e do miRNA foi demonstrada *in vivo* em humor aquoso, humor vítreo e tecidos da retina-coroideia de NHP injetados com 4D-150.

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

3. O OGM é significativamente patogénico ou nocivo de qualquer forma (incluindo os seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Sim Não Desconhecido

(a) para quais dos seguintes organismos?

humanos

animais

plantas

outro ...

(b) apresentar as informações relevantes especificadas no ponto II(A)(11)(d) e no ponto II(C)(2)(i) do anexo III A

...

4. Descrição dos métodos de identificação e deteção

(a) Técnicas usadas para detetar o OGM no ambiente

Reação em cadeia da polimerase (PCR).

Ensaio de imunoabsorção ligada a enzimas (ELISA)

Espectrometria de massa (MS)

Imunoensaio eletroquimioluminescente (ECL)

(b) Técnicas usadas para identificar o OGM

Igual ao item 4.a

F. Informações relacionadas com o lançamento

1. Finalidade do lançamento (incluindo quaisquer potenciais benefícios ambientais significativos que possam ser esperados)

O objetivo do trabalho é um estudo clínico sobre a segurança e eficácia de 4D-150 em adultos com neovascularização macular secundária à degeneração macular relacionada com a idade

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

Sim (X) Não (.)

Se sim, especificar se o 4D-150 vai ser administrado aos doentes por médicos profissionais em centros hospitalares.

3. Informações relativas ao lançamento e área circundante

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

O 4D-150 não é libertado para o ambiente, mas será administrado aos doentes numa área controlada (centro clínico). O produto será armazenado, preparado e administrado apenas em centros clínicos aprovados.

(b) Tamanho do centro (m²): não aplicável m²

(i) local do lançamento atual (m²): não aplicável m²

(ii) local do lançamento mais amplo (m²): não aplicável m²

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

não aplicável

(d) Flora e fauna, incluindo plantações, rebanhos e espécies migratórias que podem potencialmente interagir com o OGM

Nenhum

4. Método e quantidade do lançamento

(a) Quantidades de OGM a lançar:

vai ser administrada uma injeção intravítrea (IVT) única de 4D-150 (3×10^{10} de genomas do vetor [vg]) por doente. No estudo vai ser lançado um total de 6×10^{12} pv.

- (b) Duração da operação:
duração total aproximada de 30-45 minutos (a administração através de injeção intravítrea em si demora menos de 1 minuto)
- (c) Métodos e procedimentos para evitar e/ou minimizar a disseminação dos OGM para além do local de libertação
O medicamento experimental é fornecido aos centros hospitalares selecionados assegurar que não há armazenagem a longo prazo. Como o 4D-150 é considerado como sendo do nível 1 de biossegurança e é usado num ensaio clínico, a sua utilização é restrita aos centros hospitalares que tenham sido auditados para lidar com material biológico perigoso e infecioso, incluindo armazenagem e gestão de resíduos. Todo o pessoal do centro envolvido vai receber formação sobre as melhores práticas de segurança biológica a aplicar durante a descongelação, transporte para a sala de administração, precauções durante a administração e eliminação de quaisquer resíduos biológicos. Esta formação envolve, entre outros, o uso de vestuário de proteção adaptado e luvas, presença de um kit de derrames e descontaminação dos resíduos antes da eliminação.

5. Breve descrição das condições ambientais médias (tempo, temperatura, etc.)
Sala de tratamento hospitalar e condições interiores do ambiente para administração aos participantes no ensaio clínico. O medicamento experimental é armazenado entre 2°-8° Celsius até à administração.
6. Dados relevantes sobre lançamentos anteriores feitos com o mesmo OGM, se houver, especialmente relacionados com os potenciais impactos para o ambiente e para a saúde humana decorrentes do lançamento.

Nenhum

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

1. Nome do organismo alvo (se aplicável)
- | | | |
|--------|---|---------|
| (i) | ordem e/ou táxon mais alto (para animais) | N/A |
| (ii) | nome de família para plantas | N/A |
| (iii) | gene | Homo |
| (v) | espécie | sapiens |
| (v) | subespécie | N/A |
| (vi) | estirpe | N/A |
| (vii) | linha de cultura/criação | N/A |
| (viii) | pathovar | N/A |
| (ix) | nome comum | Humano |
2. Mecanismo antecipado e resultado da interação entre os OGM libertados e o organismo alvo (se aplicável)
A sequência genética que codifica o transgene é entregue nas células retinianas alvo dos doentes onde se espera que persista como episoma.
3. Quaisquer outras interações potencialmente significativas com outros organismos no ambiente

Nenhuma

4. É provável uma seleção pós-lançamento, como aumento da competitividade ou aumento da invasão do OGM?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Indicar detalhes

...

5. Tipos de ecossistemas aos quais o OGM pode ser disseminado a partir do local de lançamento e nos quais se pode estabelecer
O OGM pode ser disseminado em ambientes de águas residuais urbanas perto dos centros clínicos, embora seja extremamente improvável que se estabeleça neste ecossistema devido à falta de vírus auxiliar, à falta de capacidade de replicação fora das células hospedeiras e à instabilidade ambiental.

6. Nome completo de organismos não alvo que (tendo em conta a natureza do ambiente recetor) podem involuntariamente ser significativamente prejudicados pelo lançamento do OGM

Nenhum

(i)	ordem e/ou táxon mais alto (para animais)	N/A
(ii)	nome de família para plantas	N/A
(iii)	género	N/A
(iv)	espécies	N/A
(v)	subespécie	N/A
(vi)	estirpe	N/A
(vii)	linha de cultura/criação	N/A
(viii)	pathovar	N/A
(ix)	nome comum	N/A

7. Probabilidade de troca genética in vivo

- (a) do OGM para outros organismos no ecossistema de lançamento:

muito improvável.

- (b) de outros organismos para o OGM:

muito improvável.

- (c) consequências prováveis da transferência genética:

muito improvável. O VAA recombinante, que não tem ADN viral, é essencialmente uma nanopartícula baseada em proteínas concebida para atravessar a membrana celular, onde por fim pode movimentar e entregar a sua carga de ADN ao núcleo de uma célula. Na ausência de proteínas Rep, os transgenes flanqueados com ITR codificados no VAAr podem formar concatêmeros circulares que persistem como episomas no núcleo de células transduzidas. Como o ADN episómico recombinante não se integra nos genomas hospedeiros, será eventualmente diluído ao longo do tempo, dado que a célula sofre repetições de replicação. Isto eventualmente vai resultar na perda do transgene e expressão do transgene, com a taxa de perda do transgene dependente da taxa de renovação da célula transduzida. Estas características tornam o VAAr ideal para determinadas aplicações de terapia genética.

8. Dar referências a resultados relevantes (se disponíveis) de estudos do comportamento e características do OGM e do seu impacto ecológico feitos em ambientes naturais estimulados (por exemplo, microcosmos, etc.):

Nenhuma

9. Possíveis interações ambientalmente significativas com processos biogeoquímicos (se diferente do organismo recetor ou parental)

Nenhuma conhecida ou prevista, dado que o VAA do tipo selvagem não é conhecido por estar envolvido em qualquer processo biogeoquímico.

H. Informações relativas à monitorização

1. Métodos para monitorizar os OGM

Todos os participantes vão ser monitorizados para segurança no centro clínico ou no hospital logo a seguir à administração do 4D-150 (ou simulação). Especificamente, os participantes são instruídos para permanecerem na posição supina durante 30 (+/-15) minutos. Os participantes são monitorizados pelo médico assistente com um teste de contagem de dedos no período de 5 minutos após a injeção IVT. Após a conclusão do tempo na posição supina, os participantes serão submetidos a medição da pressão intraocular; após esta medição, não é necessário os participantes continuarem na posição supina. Se a pressão intraocular for ≥ 30 mmHg, a pressão intraocular é novamente medida 30 (+/-15) minutos depois com tonometria Goldmann ou Perkins. O Investigador controla a pressão intraocular e usa qualquer combinação de medicamentos anti-glaucoma tópicos ou sistémicos ou paracentese da câmara anterior, conforme clinicamente indicado para normalizar a pressão intraocular.

Durante o Período de seguimento de 104 semanas, todos os participantes serão submetidos a avaliações em intervalos de 4 semanas (Q4W) para avaliar a segurança e os resultados clínicos. Após a consulta da Semana 104, os participantes serão convidados a participar num estudo de seguimento a longo prazo, ao abrigo de um protocolo separado para o seguimento de segurança da terapia genética (em conformidade com as atuais diretrizes regulamentares).

2. Métodos para monitorizar os efeitos do ecossistema

A monitorização não é considerada necessária

3. Métodos para detetar a transferência do material genético doado do OGM para outros organismos

O genoma do vetor contém sequências únicas, que não se espera serem encontradas em amostras clínicas não expostas ao vetor.

4. Tamanho da área de monitorização (m²)

... m²

Não aplicável.

5. Duração da monitorização

104 semanas pós-administração

6. Frequência da monitorização

A cada 4 semanas

I. Informações sobre pós-lançamento e tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-lançamento do centro

Todos os materiais descartáveis (incluindo, entre outros, luvas, máscaras, seringas, agulhas e frasco para injetáveis) que tenham contacto com o medicamento experimental são eliminados como materiais de risco biológico de acordo com os requisitos da BSL-1 e as práticas e políticas institucionais individuais.

O Promotor vai fornecer instruções ao centro para o processo de devolução e se o item deve ser devolvido ao Promotor ou eliminado no centro. Quaisquer frascos fora do prazo de validade (ou em quarentena) não usados podem ser destruídos no centro se o centro tem um procedimento operativo normalizado (SOP) de destruição e com aprovação por escrito e específica do frasco por parte do Promotor ou devolvidos ao Promotor/representante se não for possível a destruição no centro. É necessário o Promotor aprovar o SOP de destruição do centro antes ser feita a destruição de qualquer tratamento do estudo.

A equipa do centro clínico segue e documenta as instruções e as folhas de cálculo que documentam a destruição do produto experimental não diluído e diluído não usado (contidas no Manual de farmácia), juntamente com os resíduos gerados associados.

O 4D-150 é administrado ao participante por um médico profissional num centro clínico. O produto em si é armazenado antes da administração num ambiente seguro (farmácia ou outra instalação segura de armazenamento do PME).

A intrusão por indivíduos não autorizados é por isso 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 VAA2 do tipo selvagem. Dentro de um centro médico, vão estar implementados procedimentos gerais de controlo e limpeza de pragas, conforme ditado pelos procedimentos específicos do local para higiene geral.

2. Tratamento dos GMO pós-lançamento

O 4D-150 é um vírus não patogénico com replicação que se considera apresentar 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, frascos para injetáveis de produto usados (ou parcialmente usados), seringas e agulhas usadas para a preparação e administração da dose devem ser destruídas 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.

3. (a) Tipo e quantidade de resíduos gerados

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 usados para transportar equipamento de e para a farmácia potencialmente
contaminado
compressas usadas e itens usados para limpar a área injetada
equipamento de proteção individual usado durante a preparação e administração da
dose

Para cada local que vai administrar cada injeção IVT, a quantidade esperada de resíduos é a seguinte: a retirada do produto do frasco para injetáveis exige uma agulha com filtro e uma seringa.

4. (b) **Tratamento de resíduos**

A agulha com filtro é removida e é colocada uma nova agulha de injeção na mesma seringa. Estes três dispositivos médicos têm contacto com o produto 4D-150. Os restantes resíduos gerados são consistentes com um procedimento típico de recolha de sangue, incluindo equipamento de proteção individual potencialmente contaminado, como luvas descartáveis, zaragatoas, material absorvente de laboratório diverso e outros materiais descartáveis de rotina de farmácia e laboratório. Espera-se que seja necessário no máximo um pequeno saco de resíduos de risco biológico para cada administração.

Métodos e materiais para contenção e limpeza

Derrames: derrame devem ser contidos e a área descontaminada com um desinfetante, como uma lixívia com cloro a 10% (solução de hipoclorito de sódio a 0,5% aproximadamente). Efetuar o seguimento com a limpeza da área do derrame com água e sabão, ou com uma solução de etanol a aproximadamente 70%, dependendo das superfícies contaminadas. Eliminar todos os materiais usados no manuseamento do produto 4D-150, como resíduos de risco biológico, de acordo com os procedimentos institucionais.

J. Informações sobre planos de resposta de emergência

1. **Métodos e procedimentos para controlar a disseminação dos OGM no caso de uma disseminação inesperada**

Não há procedimentos específicos planeados para controlar o OGM no caso de disseminação inesperada. O VAA de tipo selvagem é um ADN de cadeia simples não patogénico, que requer vírus de ADN auxiliar para replicação. O 4D-150 é derivado de VAA do tipo selvagem, mas codifica genes de replicação na cassete de expressão e é incapaz de replicar o seu genoma de forma independente. O potencial para uma disseminação inesperada de 4D-150 no ambiente é extremamente baixo.

A probabilidade de disseminação do vetor é insignificante fora da farmácia hospitalar, laboratório ou centro clínico. No caso de o medicamento experimental ser derramado ou de outro modo disperso durante a preparação ou administração, devem ser feitos os procedimentos descritos no Manual de farmácia do estudo de acordo com as práticas padrão para a limpeza de derrames de resíduos de risco biológico, como os de tratamento de agentes patogénicos sanguíneos.

2. Métodos para remoção de OGM das áreas potencialmente afetadas

Derrames acidentais são limpos de acordo com a prática local padrão. Por exemplo, as instruções podem incluir algumas das recomendações seguintes:

(1) Precauções pessoais, equipamento de proteção e procedimentos de emergência

Não tocar em recipientes danificados ou material derramado a menos que seja usado vestuário de proteção adequado. Como medida de precaução imediata, isolar a área do derrame ou da fuga em todas as direções. Manter pessoal não autorizado afastado.

Usar proteção individual conforme recomendado no Manual de farmácia.

(2) Precauções ambientais

Não permitir que o produto entre nos drenos a menos que esteja em conformidade com as leis e regulamentos federais, estaduais e locais.

(3) Métodos e materiais para contenção e limpeza

Derrames: os derrames devem ser contidos e a área descontaminada com um desinfetante, como uma lixívia com cloro a 10% (solução de hipoclorito de sódio a 0,5% aproximadamente). Efetuar o seguimento com a limpeza da área do derrame com água e sabão, ou com uma solução de etanol a aproximadamente 70%, dependendo das superfícies contaminadas. Eliminar todos os materiais usados no manuseamento do produto 4D-150, como resíduos de risco biológico, de acordo com os procedimentos institucionais.

3. Métodos para eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc. que possam ser expostos durante ou após a disseminação

Não aplicável, dado não ser esperada exposição de plantas ou animais.

4. Planos para proteger a saúde humana e o meio ambiente no caso de efeito indesejado

Não são esperados efeitos indesejáveis. Os VAA são frequentemente encontrados em humanos e animais, mas não são patogênicos, virulentos, alergênicos ou um transportador (vetor) de um agente patogênico. A gama de hospedeiros conhecida inclui humanos e primatas não humanos. Em condições naturais, o VAA do tipo selvagem é transmitido aos humanos na presença de um vírus auxiliar. Não ativa vírus latentes e não consegue colonizar outros organismos. Os VAA são frequentemente encontrados em humanos e animais, mas não são patogênicos, virulentos, alergênicos ou um transportador (vetor) de um agente patogênico.

A gama de hospedeiros conhecida inclui humanos e primatas não humanos. Em condições naturais, o VAA do tipo selvagem é transmitido aos humanos na presença de um vírus auxiliar. Não ativa o vírus latente e não consegue colonizar outros organismos.