

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

FORMATO DE INFORMAÇÃO DE NOTIFICAÇÃO RESUMIDA PARA A DIVULGAÇÃO DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS, EXCEPTO VEGETAIS SUPERIORES NOS TERMOS DO ARTIGO 11.O DA DIRECTIVA 2001/18/CE

Para marcar uma ou várias possibilidades, por favor use cruces (significando x ou X) no espaço fornecido como (.)

A. Informações gerais

1. Pormenores da notificação

- (a) Estado-Membro de notificação Portugal
(b) Número de notificação B/PT/25/03
(c) Data de confirmação da notificação 07/08/2025
(d) Título do projeto
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 Surabgene Lomparvovec (ABBV-RGX- 314) em contexto do mundo real em participantes com degeneração macular neovascular relacionada à idade (DMRIn)
(e) Período de lançamento proposto
Primeiro Participante Primeira Visita 30Mar/2026
Último Participante Última visita: 06/Abr/2033

2. Notificador

Nome da instituição ou empresa: [AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG](#)

3. Caracterização de OGM

- (a) Indicar se o OGM é um:
- | | |
|--------------------------|-----|
| viróide | (.) |
| Vírus ARN | (.) |
| Vírus de ADN | (X) |
| bactéria | (.) |
| fungo | (.) |
| animal | |
| mamíferos | (.) |
| inseto | (.) |
| peixe | (.) |
| outro animal | (.) |
| especificar filo, classe | ... |

- (b) Identidade do OGM (género e espécie)
Família: [Parvoviridae](#)

Género: *Dependdoparvovirus*

Espécie: Vírus adeno-associado (vector viral recombinante com deficiência de replicação derivada de AAV)

(c) Estabilidade genética — de acordo com o anexo IIIa, II, A (10)

O OGM é um vector viral do serotipo 8 do vírus adeno-associado (AAV8) que contém a cassete de expressão para o fragmento de ligação ao antigénio do factor de crescimento endotelial anti-vascular humano (VEGF). O vector AAV8 é um vector de ADN viral. 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 DNA polimerases.

O OGM foi construído por tecnologia de ADN recombinante que permitiu a substituição de todos os genes virais pelo cassete de expressão transgénica. A eliminação de todo o ADN viral, excepto as repetições terminais invertidas, tornou a replicação dos OGM incompetente e, portanto, geneticamente estável, uma vez que não são possíveis outras modificações genéticas ou rondas de replicações mesmo na presença de um vírus auxiliar.

O processo de fabrico suporta ainda a estabilidade genética do OGM produzido utilizando plasmídeos de DNA caracterizados e totalmente sequenciados libertados de acordo com os requisitos GMP.

Além disso, o ADN transmitido pelo vetor é mantido nas células hospedeiras sem integração do genoma como concatémeros episódicos.

4. A mesma libertação de OGM está prevista noutras partes da Comunidade (em conformidade com o n.º 1 do artigo 6º), pelo mesmo notificador?

Sim Não

Em caso afirmativo, inserir o (s) código (s) do (s) país (s)

Áustria (AT), Bélgica (BE), Bulgária (BG), Croácia (HR), República Checa (CZ), França (FR), Alemanha (DE), Grécia (GR), Hungria (HU), Itália (IT), Espanha (ES), Países Baixos (NL), Portugal (PT), Eslováquia (SK).

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

Sim Não

Em caso afirmativo:

- 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 site.

Tenha em atenção que estas notificações de libertação foram apresentadas no contexto de um ensaio clínico anterior utilizando o mesmo produto OGM: ABBV-RGX- 314-3101/M23-409/EU CT: 2023-503666-23-00.

Por favor, utilize os seguintes códigos de país:

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 para libertação ou colocação no mercado fora da Comunidade pelo mesmo ou por outro notificador?

Sim Não

Em caso afirmativo: Estado-Membro de notificação

Estados Unidos (EUA) Canadá (CAN) Japão (JPN)

- Número de notificação Estados Unidos (EUA): IND e número de sequência: 17280/SN00006/Jan/2017
- Número de notificação Canadá (CAN): NSN-21105, 25/Jan./2022
- Número de notificação Japão (JPN): MHLW/PSEHB Notificação nº 0603-49 MOE/NCB Notificação nº 2106031 25/maio/2023

Tenha em atenção que estas notificações de libertação foram apresentadas no contexto de um ensaio clínico anterior utilizando o mesmo produto OGM: ABBV-RGX- 314-3101/M23-409/EU CT: 2023-503666-23-00.

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

O OGM é um vector viral adeno-associado do serotipo 8 que carrega uma cassette de expressão transgénica anti- VEGF Fab inserida por tecnologia de ADN recombinante. Este OGM é completamente desprovido de todo o material genético viral (excepto repetições terminais invertidas) e, portanto, o OGM é incompetente em replicação. O genoma do vector é um genoma de ADN de cadeia simples com repetições terminais invertidas derivadas de AAV2 (ITRs) flanqueando a cassette de expressão anti VEGF Fab. A expressão do cassette transgénico é conduzida por um promotor CB7, um híbrido entre um potenciador precoce imediato do CMV e o promotor de β -actina de galinha, enquanto a transcrição deste promotor é potenciada pela presença do intrão β -actina (IC) de galinha. O sinal de poliadenilação para a cassette de expressão é o RBG poliA.

O OGM está previsto para ser administrado no estudo M24- 528, um ensaio clínico de fase 3b; o número previsto de participantes é 561. O OGM será administrado subretinalmente em dose única. Os participantes que receberem o Surabgene Lomparvovec (ABBV- RGX- 314) serão acompanhados durante aproximadamente 5 anos no estudo M24-528 (para participantes aleatorizados para um dos dois braços Surabgene Lomparvovec (ABBV-RGX-314) bem como para os participantes do controlo). A potencial libertação de OGM para o ambiente será analisada no soro, na urina e nas lágrimas obtidos de participantes apenas no estudo de Fase 2 RGX- 314- 2103 (que receberam as mesmas doses que as avaliadas no RGX-314-3101). As amostras serão analisadas para detecção e quantificação de OGM com base num qPCR específico. Dada a eliminação transitória e mínima do vector de ABBV- RGX- 314 após a administração sub-retiniana observada no Estudo de Fase 1/2a RGX- 314-001, a eliminação de vectores no ser humano não é mais avaliada nos ensaios principais em curso (RGX- 314-2104 e RGX-314-3101).

Para os seres humanos que não os participantes do ensaio clínico, a probabilidade de infecção por este OGM é insignificante; prevê-se que a descamação ocorra a níveis muito baixos durante um tempo limitado, se for o caso. Em caso de derrame transitório no ser humano, o OGM não pode conferir qualquer vantagem selectiva a outros microrganismos porque o OGM não contém promotores procarióticos, antibióticos ou outros tipos de genes de resistência, o que potenciaria o seu crescimento. No cenário improvável em que o OGM é transmitido de um participante para outros seres humanos, a gravidade dos potenciais efeitos adversos é insignificante porque uma cassette de expressão transgénica contida no OGM codifica um Fab anti-VEGF humanizado, projetado para ligar e inibir o VEGF humano.

A disseminação do OGM no ambiente é severamente restrita, uma vez que o OGM se tornou incompetente para a replicação, removendo do genoma os genes rep e cap necessários para a replicação e embalagem.

No caso de ABBV- RGX- 314 ser detectado na urina, o impacto potencial para o ambiente através da libertação de águas residuais é de minimis. Fleischmann (2023) relata que derrubou vírus adeno-associado recombinante (RaAv) as partículas não permanecem estáveis e/ou solúveis uma vez que entram numa instalação típica de tratamento de águas residuais (WWTF) e, portanto, não representam uma ameaça para o ambiente natural.

No seu conjunto, o risco para as pessoas, os animais, os microrganismos e o ambiente expostos aos OGM é insignificante.

B. Informações relativas ao organismo receptor ou parental do qual o OGM é derivado

1. Caracterização do organismo receptor ou parental:

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

(selecione apenas uma)

viróide (.)

Vírus ARN (.)

Vírus de ADN (X)

bactéria (.)

fungo (.)

animal

mamíferos (.)

inseto (.)

peixe (.)

outro animal (.)

(especificar filo, classe) ...

outro, especificar ...

2. Nome

- | | | |
|-------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| (i) | ordem e/ou táxon superior (para animais) | <i>Parvoviridae</i> |
| (ii) | género | <i>Dependdoparvovirus</i> |
| (iii) | espécies | <i>Dependdoparvovirus adeno-associado</i> |
| (iv) | subespécies | N/A |
| (v) | estirpe | N/A |
| (vi) | pathovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.) | AAV2 (iTRs) /AAV8 (capsídeo) |
| (vii) | nome comum | Vírus adeno-associado (tipo selvagem) |

3. Distribuição geográfica do organismo

- (a) Indígenas ou estabelecidas de outra forma no país onde a notificação é efectuada:
Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

(b) Indígenas ou estabelecidas noutros países da CE:

- (i) Sim (X)

Em caso afirmativo, indicar o tipo de ecossistema em que se encontra:

Atlântica X

Mediterrânea X

Boreal X

Alpino X

Continental X

Macaronésiano X

- (ii) Não (.)

- (iii) Desconhecido (.)

(c) É utilizado com frequência no país onde é feita a notificação?

- Sim (.) Não (X)

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

4. Habitat natural do organismo

- (a) Se o organismo é um microrganismo
água (.)
solo, vida livre (.)
solo em associação com sistemas planta-raiz (.)
em associação com sistemas de folha/caule vegetal (.)
outro, especificar [Primatas humanos e não humanos](#)

- (b) Se o organismo for um animal: habitat natural ou agroecossistema habitual:
[Não aplicável](#)

5. (a) Técnicas de detecção
[Reação quantitativa em cadeia da polimerase \(qPCR\)](#)

- (b) Técnicas de identificação
[Reação quantitativa em cadeia da polimerase \(qPCR\)](#)

6. O organismo receptor está classificado de acordo com as regras comunitárias existentes em matéria de protecção da saúde humana e/ou do ambiente?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, especificar

[Não se sabe que os AAVs de tipo selvagem \(WT AAVs\) são um vírus patogénico no ser humano. Embora os AAVs wt não tenham sido classificados nos termos da Directiva 2000/54/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de Setembro de 2000, relativa à protecção dos trabalhadores contra os riscos relacionados com a exposição a agentes biológicos no ambiente de trabalho, os AAVs wt satisfazem a definição de agente biológico do grupo 1 ao abrigo da presente directiva \(ou seja, um agente biológico pouco provável de causar doenças nos seres humanos\).](#)

7. O organismo receptor é significativamente patogénico ou prejudicial de alguma outra forma (incluindo os seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Em caso afirmativo:

- (a) a qual dos seguintes organismos:
humanos (.)
animais (.)
plantas (.)
outro (.)

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

[N/A](#)

8. Informação relativa à reprodução

- (a) Tempo de geração em ecossistemas naturais:

Após a entrada no núcleo da célula hospedeira, *wt* A AAV pode seguir uma das duas vias distintas e intercambiáveis do seu ciclo de vida: a fase lítica ou a fase latente. Para entrar numa fase lítica, uma célula infectada latentemente precisa ser co-infectada com um vírus auxiliar, induzindo o resgate do genoma do ADN do vírus seguido de replicação e empacotamento do genoma viral. Finalmente, após a lise celular induzida pelo vírus auxiliar, os vírions recém-montados são libertados.

- (b) Tempo de geração no ecossistema onde ocorrerá o lançamento:
Não aplicável
- (c) Forma de reprodução: Sexual .. Assexual..
Não aplicável
- (d) Factores que afectam a reprodução:
O AAV de tipo selvagem requer um vírus auxiliar (adenovírus ou herpesvírus) para uma replicação eficaz.

9. Sobrevivência

- (a) capacidade de formar estruturas que reforçam a sobrevivência ou dormência:
- | | | |
|--------|-----------------------------|---------------|
| (i) | endosporos | (.) |
| (ii) | cistos | (.) |
| (iii) | esclerose | (.) |
| (iv) | esporos assexuados (fungos) | (.) |
| (v) | esporos sexuais (fungos) | (.) |
| (vi) | ovos | (.) |
| (vii) | pupa | (.) |
| (viii) | larvas | (.) |
| (ix) | outro, especificar | Não aplicável |
- (b) factores relevantes que afectam a capacidade de sobrevivência:
O Wt AAV não forma estruturas de sobrevivência mas pode permanecer infeccioso durante pelo menos um mês à temperatura ambiente após simples dessecação ou liofilização.
<2 and >Wt AAV é suscetível a desinfetantes virucidas apropriados com actividade para vírus sem envelope, tais como Softa-Man agudo para desinfecção das mãos e Incidin PLUS, soluções alcalinas a pH > 9,5% de fenol, calor (>80°C durante 60 minutos), radiação UV e pH extremo (12). Desinfetantes eficazes requerem um mínimo de 20 minutos de tempo de contacto para serem eficazes.

10. (a) Formas de disseminação
A disseminação de vírus adeno-associados de tipo selvagem pode ocorrer através da inalação de gotículas aerossolizadas, contacto com membranas mucosas, injeção parentérica ou ingestão e co-infecção com um vírus auxiliar.

(b) Factores que afectam a disseminação
Os factores que afectam a disseminação do WTAAV incluem a dose, a formação de aerossóis e a proximidade dos contactos. No entanto, os WTAAVs não conseguem replicar-se a menos que ocorra uma co-infecção com um vírus auxiliar.

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

C. Informação relativa 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 resultado pretendido é um OGM, que é um vector do vírus adeno-associado recombinante do serotipo 8 (AAV8) que codifica a proteína transgénica anti-VEGF Fab humanizada. Para além das sequências de repetição terminal invertida (ITR) do serotipo 2 (AAV) em cada extremidade do genoma do vírus de ADN de cadeia simples, todas as outras sequências virais, incluindo os genes rep e cap do genoma Wt AAV, foram removidas e substituídas pelo cassete de expressão anti-VEGF Fab humanizado e elementos de controlo necessários para conduzir a expressão do transgénio. O genoma viral é embalado num capsídeo AAV8, resultando num vector viral recombinante que pode conduzir a expressão do anti-VEGF Fab em células humanas transduzidas, mas não é capaz de replicar-se nas células hospedeiras na ausência de um vírus auxiliar e AAV de tipo selvagem.

3. (a) Foi utilizado um vector no processo de modificação?
Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, vá direto para a questão 5.

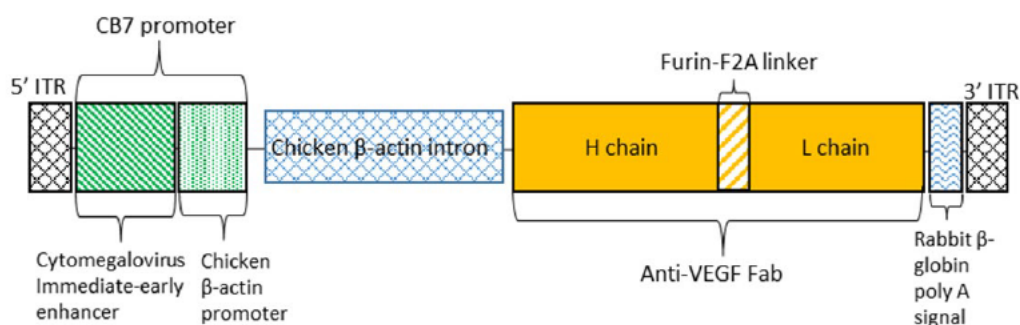
- (b) Em caso afirmativo, o vector está total ou parcialmente presente no organismo modificado?
Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, vá direto para a questão 5.

4. Se a resposta ao ponto 3 b) for afirmativa, fornecer as seguintes informações

- (a) Tipo de Vector
- plasmídeo (X)
 - bacteriófago (.)
 - vírus (.)
 - cosmid (.)
 - elemento transponível (.)
 - outro, especificar ...

- (b) **Identidade do vector**
 Para a construção do vector [REDACTED] são utilizados [REDACTED] plasmídeos através da transfecção de 293 células MCB do rim embrionário humano (HEK):
 [REDACTED] o plasmídeo do genoma do vector humano anti-VEGF Fab [REDACTED]
 [REDACTED] um plasmídeo auxiliar de adenovírus, contendo sequências adenovirais necessárias para a geração de AAV recombinante



- (c) **Alcance do hospedeiro do vector**
 Os vectores (plasmídeos) replicam-se em *E.coli*
- (d) **Presença no vector de sequências que dão um fenótipo seleccionável ou identificável**
- | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|
| Sim | (X) | Não | (.) |
| resistência a antibióticos | (X) | | |
| outro, especificar | | ... | |

Indicação de qual gene de resistência aos antibióticos está inserido
 O gene de resistência à canamicina está inserido nos vectores (plasmídeos). Este gene confere resistência à canamicina às células bacterianas utilizadas para a produção de plasmídeos.

- (e) **Fragmentos constituintes do vector**
 Os componentes necessários para fazer [REDACTED] são fornecidos pelos plasmídeos. Estes plasmídeos contêm a cassette transgénica ladeada por ITRs, os genes rep (para replicação e empacotamento do cassette transgénico), o gene cap (necessário para fazer o capsídeo) e genes auxiliares adenovirais [REDACTED]

- (f) **Método de introdução do vector no organismo receptor**
- | | | |
|-------|--------------------|-----|
| (i) | transformação | (.) |
| (ii) | electroporação | (.) |
| (iii) | macroinjecção | (.) |
| (iv) | microinjecção | (.) |
| (v) | infecção | (.) |
| (vi) | outro, especificar | |

Transfecção [REDACTED] da linha celular HEK293 com vectores (plasmídeos):
 [REDACTED] vector transgénico — um plasmídeo contendo o genoma do vector clínico AAV com o transgene flanqueado por ITRs [REDACTED]
 [REDACTED] vector auxiliar — um plasmídeo com genes auxiliares adenovirais.

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

- (i) transformação (.)
- (ii) microinjecção (.)
- (iii) microencapsulação (.)
- (iv) macroinjecção (.)
- (v) outro, especificar ...Não aplicável

6. Composição do folheto

(a) Composição do folheto

A expressão cassette compreende:

- Repetições de terminal invertido AAV2 de 3' e 5' (ITRs)
- Promotor CAG (CB7):
 - Potenciador imediato- precoce do citomegalovírus,
 - Promotor de β -actina de galinha
- Intron β -actina de galinha
- Fab Anti-VEGF Humanizado
- Sinal de poliadenilação

(b) Fonte de cada parte constituinte do inserto

- Repetições terminais invertidas (ITRs) 3' e 5' AAV2: vírus adeno-associado serotipo 2
- Promotor CAG (CB7):
 - Potenciador imediato- precoce do citomegalovírus: Citomegalovírus
 - Promotor de β -actina de frango: Frango,
- Intron β -actina de galinha: Frango,
- Fab Anti-VEGF Humanizado: Humano
- Sinal de poliadenilação da β -globina de coelho: Coelho

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

- Sequências ITR 3' e 5': sequências de acção cis necessárias para a replicação e empacotamento do genoma vectorial
- Anti-VEGF Fab humanizado: parte terapêutica do OGM
- Intron β -actina de galinha: Característica comum para aumento da expressão gênica, demonstrado aumentar a acumulação de nível constante de mRNA para tradução
- Potenciador/promotor: potenciar a expressão do transgene
- Sinal de poliadenilação: fornece sequências cis para poliadenilação eficiente do mRNA

(d) Localização da inserção no organismo hospedeiro

- num plasmídeo livre (.)
- integrado no cromossoma (.)
- outro, especificar

A inserção descrita é recombinante e substitui completamente o genoma do organismo parental — AAV de tipo selvagem.

(e) O folheto contém peças cujo produto ou função não são conhecidos?

- Sim (.) Não (X)
Em caso afirmativo, especificar ...

D. Informação sobre o (s) organismo (s) do (s) qual (s) o folheto é derivado

1. Indique se trata de:

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

2. Nome completo

- (i) ordem e/ou táxon superior (para animais) *Primatas*
- (ii) nome de família para plantas ...
- (iii) género *Homo*
- (iv) espécie *sapiens*
- (v) subespécies *sapiens*
- (vi) estirpe ...
- (vii) cultivar/linha de reprodução ...
- (viii) pathovar ...
- (ix) nome comum *Humano*

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Em caso afirmativo, especifique o seguinte:

(a) a qual dos seguintes organismos: *N/A*

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

(b) são as sequências doadas que implicam de alguma forma as propriedades patogénicas ou nocivas do organismo

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Em caso afirmativo, fornecer as informações pertinentes constantes do ponto II A, alínea a), ponto 11, alínea d), do anexo III A:

...*N/A*

4. O organismo dador está classificado nas regras comunitárias existentes em matéria de protecção da saúde humana e do ambiente, como é o caso da Directiva 90/679/CEE relativa à protecção dos trabalhadores contra os riscos de exposição a agentes biológicos no trabalho?
Sim (.) Não (X)
Em caso afirmativo, especificar ...
5. O organismo dador e o organismo receptor trocam material genético naturalmente?
Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado

1. Características genéticas e características fenotípicas do organismo receptor ou parental que foram alteradas em resultado da modificação genética

(a) o OGM é diferente do receptor no que diz respeito à capacidade de sobrevivência?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
Especificar ...

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

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

Especificar - O OGM é incapaz de replicar, mesmo na presença do vírus auxiliar necessário

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

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

Especificar - O OGM é incapaz de replicar

Portanto, embora tenha a capacidade de infectar células, a falta de capacidade replicativa restringirá severamente a disseminação.

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar ...

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

Geralmente, os vírus de ADN como os AAVs são estáveis

é incompetente para a replicação mesmo na presença de um vírus auxiliar, o que minimiza ainda mais a probabilidade de variação genética como resultado da replicação

Adicionalmente, a actividade terapêutica a longo prazo do OGM não depende da replicação.

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

(a) a qual dos seguintes organismos?

humanos (.)

animais (.)

plantas (.)

outro ...

(b) fornecer as informações pertinentes especificadas no ponto II A, ponto II, alínea a), alínea d), e II, alínea c), ponto 2, subalínea i),

Ponto II, alínea A), ponto 11, alínea d), do anexo III (características patológicas, ecológicas e fisiológicas): Os vírus AAV recombinantes não são patogénicos para primatas humanos e não humanos, embora possam infectar células de primatas humanos e não humanos e persistir dentro das células infectadas como forma episómica. Os vírus AAV recombinantes não são

tóxicos, virulentos, alergénicos ou portadores (vectores) de um agente patogénico. Não replicam ou activam outros vírus latentes e não podem colonizar outros organismos.

Ponto II, alínea C), ponto 2, alínea i), do anexo III (considerações relativas à saúde humana e à saúde animal, bem como fitossanidade): Os vírus AAV recombinantes e/ou os seus produtos metabólicos não têm efeitos tóxicos ou alergénicos nos seres humanos, nos animais ou nas plantas. Os vírus AAV recombinantes não são patogénicos e não têm capacidade de colonização.

Além [REDACTED] que não consegue replicar, mesmo na presença de um vírus auxiliar.

4. Descrição dos métodos de identificação e detecção

(a) Técnicas utilizadas para detetar o OGM no ambiente

O OGM pode ser detectado por diferentes técnicas de PCR utilizando primer/sondas específicas contra a região codificadora anti-VEGF Fab.

(b) Técnicas utilizadas para identificar o OGM

Técnicas baseadas em PCR com primers/sondas específicas para a região codificadora anti-VEGF Fab.

F. Informação relativa à divulgação

1. Objetivo da libertação (incluindo quaisquer benefícios ambientais potenciais significativos que possam ser esperados)
Ensaio clínico M24-528: Estudo de Fase 3b randomizado, controlado e parcialmente mascarado para avaliar a carga da injeção, eficácia, segurança e preservação a longo prazo da acuidade visual do Surabgene Lomparvovec (ABV-RGX-314) num Contexto do Mundo Real em Indivíduos com Degeneração Macular Neovascular Relacionada à Idade (NaMD)
2. O local da libertação é diferente do habitat natural ou do ecossistema em que o organismo receptor ou parental é regularmente utilizado, mantido ou encontrado?
Sim (.) Não (X)
Em caso afirmativo, especificar ...
3. Informação relativa à libertação e à zona envolvente
 - (a) Localização geográfica (região administrativa e, se for caso disso, referência da grelha):
Unidade Local de Saúde de São Jose, EPE - Rua Jose António Serrano, 1150-199 Lisboa
Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE - Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra
Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E. - Largo Professor Abel Salazar 2, 4099-003 Porto
 - (b) Tamanho do sítio (m²): Não aplicável m²
 - (i) local de libertação real (m²): Não aplicável m²
 - (ii) local de libertação mais largo (m²): Não aplicável m²
 - (a) Proximidade de biótopos ou áreas protegidas internacionalmente reconhecidos (incluindo reservatórios de água potável), que podem ser afetados:
Não aplicável.
 - (b) Flora e fauna, incluindo culturas, animais e espécies migratórias que podem potencialmente interagir com o OGM
Não aplicável
4. Método e quantidade de libertação
 - (a) Quantidades de OGM a libertar:
O OGM é administrado a seres humanos inscritos num ensaio clínico num ambiente hospitalar controlado e não se destina a ser libertado no ambiente. Com base na via de administração pretendida, não é esperada nenhuma libertação mínima na forma de derramamento (por exemplo, em lágrimas) em quantidades incapazes de causar uma infeção significativa (Comissão Europeia - Boas Práticas sobre a avaliação dos aspectos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vectores clínicos AAV).
 - (b) Duração da operação:
O OGM será administrado subretinalmente por um cirurgião da retina treinado. É uma retina de rotina Cirurgia que normalmente pode ser realizada de forma segura como procedimento ambulatorial em aproximadamente 30 minutos.

(c) Métodos e procedimentos para evitar e/ou minimizar a propagação dos OGM para além do local de libertação. O OGM será administrado a doentes num bloco operatório hospitalar ou centro cirúrgico ambulatorial. As amostras dos participantes (humor aquoso, urina e soro) serão recolhidas na clínica e analisadas por um laboratório qualificado (para concentrações de proteínas transgénicas e avaliações laboratoriais de rotina). Durante a administração de OGM e a colheita de amostras, estão em vigor práticas de rotina estabelecidas para lidar com materiais potencialmente perigosos para a biologia, bem como equipamentos de proteção, incluindo jalecos de laboratório e luvas. As instruções para a recolha, processamento e transporte das amostras clínicas são fornecidas no Manual do Laboratório. As práticas padrão para a eliminação de materiais de risco biológico no ambiente de saúde abrangem quebras acidentais durante a recolha de sangue.

5. Breve descrição das condições ambientais médias (tempo, temperatura, etc.)
Não aplicável: dado que o OGM está preparado para administração e administrado a indivíduos em ambiente clínico, não se prevê que o OGM seja libertado no ambiente.
6. Dados relevantes relativos a libertações anteriores realizadas com o mesmo OGM, caso existam, especialmente relacionados com os potenciais impactos ambientais e para a saúde humana decorrentes da libertação.
Não aplicável.

G. Interações do OGM com o ambiente e potencial impacto no ambiente, se for significativamente diferente do organismo receptor ou progenitor

1. Nome do organismo alvo (se aplicável)
 - (i) ordem e/ou táxon superior (para animais) Primatas
 - (ii) nome de família para plantas N/A
 - (iii) género Homo
 - (iv) espécies *sapiens*
 - (v) subespécies *sapiens*
 - (vi) estirpe N/A
 - (vii) cultivar/linha de reprodução N/A
 - (viii) pathovar N/A
 - (ix) nome comum Humano

2. Mecanismo antecipado e resultado da interacção entre os OGM libertados e o organismo alvo (se aplicável)

Prevê-se que a entrega do gene que codifica o anti- VEGF Fab através de uma administração única do OGM forneça uma fonte duradoura de actividade anti-VEGF Fab na retina para o tratamento do NaMD.

3. Quaisquer outras interacções potencialmente significativas com outros organismos no ambiente
Não estão previstas interacções potencialmente significativas com outros organismos no ambiente.

4. É provável que ocorra uma selecção pós-libertação, tal como o aumento da competitividade, o aumento da invasividade para o OGM?
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
Dar detalhes
...

5. Tipos de ecossistemas para os quais o OGM poderia ser disseminado a partir do local de libertação e nos quais poderia se estabelecer
O OGM é um vírus incompetente para a replicação derivado de AAV2 (iTRs) e AAV8 (capsídeo). As modificações genéticas não afectam a sua sobrevivência fora do hospedeiro ou o provável modo de disseminação. A falta de capacidade replicativa impede a multiplicação e, portanto, limita severamente a sua capacidade de disseminação. A eliminação de vectores AAV foi monitorizada tanto em humanos como em animais; a eliminação é transitória e está a um nível baixo. Não se prevê que o OGM possa estabelecer-se ou persistir em qualquer ecossistema conhecido.

6. Nome completo dos organismos não visados que (tendo em conta a natureza do ambiente receptor) podem ser acidentalmente prejudicados de forma significativa pela libertação do OGM
 - (i) ordem e/ou táxon superior (para animais) ...
 - (ii) nome de família para plantas ...
 - (iii) género ...
 - (iv) espécies ...
 - (v) subespécies ...
 - (vi) estirpe ...
 - (vii) cultivar/linha de reprodução ...
 - (viii) pathovar ...

(ix) nome comum ...

Não aplicável

7. Probabilidade de troca genética in vivo

(a) do OGM para outros organismos do ecossistema de libertação:
desprezível

(b) de outros organismos para o OGM:
desprezível

(c) consequências prováveis da transferência de genes:
desprezível

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

O OGM é um vírus incompetente para a replicação derivado de AAV2 (iTRs) e AAV8 (capsídeo). As modificações genéticas não afectam o seu hospedeiro natural e o tropismo tecidual.

Não foram realizados estudos específicos sobre a transmissão do OGM entre humanos ou animais e sobre o impacto ecológico do vector em ambientes naturais simulados.

Fleischmann (2023) relata que as partículas do vírus adeno-associado (RaAv) eliminadas não permanecem estáveis e/ou solúveis uma vez que entram numa instalação típica de tratamento de águas residuais (WWTF) e, portanto, não representam uma ameaça para o ambiente natural. No caso de ABBV- RGX- 314 ser detectado na urina, o impacto potencial para o ambiente através da libertação de águas residuais é de minimis.

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

Nenhum conhecido ou previsto

H. Informação relativa à monitorização

1. Métodos de monitorização dos OGM

As potenciais libertações de OGM para o ambiente serão analisadas no soro, na urina e nas lágrimas obtidas de participantes do estudo RGX-314-2103 (que receberam as mesmas doses que as que estão a ser avaliadas no RGX-314-3101). As amostras serão analisadas para detecção e quantificação de OGM com base num qPCR específico. Dada a eliminação transitória e mínima do vector de ABBV- RGX-314 após a administração sub-retiniana observada no Estudo de Fase 1/2a RGX- 314-001, a eliminação de vectores no ser humano não é mais avaliada nos ensaios principais em curso (RGX- 314-2104 e RGX- 314-3101). Nos estudos principais, os participantes serão monitorizados clinicamente.

2. Métodos de monitorização dos efeitos dos ecossistemas

A possibilidade de efeitos ecossistémicos é considerada insignificante e a monitorização não está planeada.

3. Métodos de detecção da transferência do material genético doado do OGM para outros organismos

A co-infecção de OGM e um vírus auxiliar é um cenário de potencial troca de material genético entre o OGM e o vírus auxiliar para gerar um AAV competente para replicação. O ensaio AAV competente para replicação (RCAAV) será utilizado para detectar qualquer vírus de replicação competente durante o fabrico de OGM. No entanto, não se espera que a infecção pelo vírus auxiliar activo seja comum no olho onde o OGM será injectado, pelo que o risco de gerar vírus competente para a replicação é extremamente baixo.

4. Dimensão da área de monitorização (m)²

Não aplicável.

5. Duração da monitorização

Não aplicável.

6. Frequência da monitorização

Não aplicável.

I. Informação sobre pós-libertação e tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-libertação do local

Em termos gerais, a descontaminação ou gestão do local será realizada de acordo com as diretrizes ou procedimentos locais de biossegurança e BSL-I. No caso de ocorrer um derramamento do IP, o derramamento será contido e a área será descontaminada com uma solução de lixívia a 10%. A solução de lixívia deve estar em contacto com a zona durante pelo menos 20 minutos. A destruição de todo o material utilizado para a manipulação de OGM será realizada de acordo com os procedimentos do local clínico interno e depende do que está nos resíduos. Apenas para os resíduos de OGM, são seguidos os procedimentos BSL-I para a gestão de agentes biológicos como resíduos biológicos perigosos, uma vez que não se sabe que causam doenças humanas.

2. Tratamento pós-libertação dos OGM

Em termos gerais, todo o equipamento utilizado durante o procedimento será eliminado de acordo com os actuais procedimentos de risco biológico ou descontaminado com agentes virucidas, conforme ditado pelo plano local de gestão de resíduos de risco biológico.

3. (a) Tipo e quantidade de resíduos gerados

Fracos para injectáveis, dispositivo de injeção (cânula sub-retiniana, seringa MicroDose e tubo de injeção de fluido viscoso), resíduos hospitalares gerais (luvas, batas e acessórios relacionados, etc.).

3. (b) Tratamento de resíduos

Após a administração de OGM, os frascos usados, bem como os componentes do sistema de distribuição usados, serão eliminados de forma consistente com a prática padrão da instituição para materiais de risco biológico. Além disso, quaisquer instrumentos cirúrgicos descartáveis ou outros materiais utilizados durante o procedimento de administração ou recolha de fluidos corporais serão eliminados de acordo com a prática de biossegurança padrão da instituição.

J. Informação sobre planos de resposta a emergências

1. **Métodos e procedimentos de controlo da disseminação do (s) OGM (s) em caso de propagação inesperada**
No caso de ocorrer um derramamento do PI, o derramamento será contido e a área será descontaminada com uma solução de lixívia a 10%. A solução de lixívia deve estar em contacto com a zona durante pelo menos 20 minutos. Uma Ficha de Dados de Segurança (SDS) é fornecida no Fichário de Farmácia com mais instruções de manuseamento. Os sítios podem também seguir os seus procedimentos institucionais para derramamentos de agentes infecciosos.
2. **Métodos de remoção do (s) OGM (s) das zonas potencialmente afectadas**
No caso de ocorrer um derramamento do PI, o derramamento será contido e a área será descontaminada com uma solução de lixívia a 10%. A solução de lixívia deve estar em contacto com a zona durante pelo menos 20 minutos. Uma Ficha de Dados de Segurança (SDS) é fornecida no Fichário de Farmácia com mais instruções de manuseamento. Os sítios podem também seguir os seus procedimentos institucionais para derramamentos de agentes infecciosos.
3. **Métodos de eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc. que possam ser expostos durante ou após a propagação**
Não aplicável, uma vez que a exposição de animais e plantas, etc., não está prevista.
4. **Planos de protecção da saúde humana e do ambiente em caso de efeitos indesejáveis**
Tendo em conta o risco negligenciável para a saúde humana e para o ambiente, não são considerados necessários planos específicos.