

PARTE 1 (DECISÃO DO CONSELHO N.º 2002/813/CE)

FORMATO RESUMIDO DAS INFORMAÇÕES DA NOTIFICAÇÃO DE LIBERTAÇÃO DE
ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS QUE NÃO SEJAM PLANTAS
SUPERIORES, EM CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11.º DA DIRETIVA N.º 2001/18/CE

A. Informações gerais

1. Detalhes da notificação

- (a) Estado-membro da notificação: Portugal
 (b) Número de notificação: B/PT/23/01
 (c) Data de confirmação da notificação 27-Fevereiro-2023
 (d) Título do projeto

Ensaio clínico de Fase 2b, aleatorizado, de dupla ocultação, multicêntrico, de intervalo de dose e controlado por tratamento simulado para avaliar JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) intravítreo em comparação com o procedimento simulado para o tratamento de atrofia geográfica (AG) secundária à degenerescência macular da idade (DMI)

(e) Período de libertação proposto

Prevê-se que o ensaio esteja aberto de agosto de 2023 a julho de 2025 a nível global.
 Todos os participantes tratados neste estudo entrarão num período adicional de seguimento a longo prazo no final do ensaio, ao abrigo de um protocolo separado.

2. Notificante

Nome da instituição ou empresa: Janssen-Cilag International NV
 Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

3. Caracterização do OGM

(a) Indicar se o OGM é um:

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

outro, especificar (reino, filo e classe)

(b) Identidade do OGM (género e espécie)

Família: Parvoviridae
 Género: Dependovirus
 Espécie: Vírus adenoassociado (AAV)

Estirpe: AAV2
AAV recombinante que contém as repetições terminais invertidas (ITR) do serotipo 2 empacotado num cápside do serotipo 2 e codifica a CD59 humana.

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

A evolução dos vírus AAV (como todos os vírus) é orientada por mutações espontâneas ou pela recombinação com outros vírus da mesma espécie, quando tal modificação genética confere uma vantagem seletiva. A recombinação genómica não homóloga pode ocorrer espontaneamente na natureza entre os genomas virais de estirpes de AAV apenas em circunstâncias em que uma célula do organismo hospedeiro é infetada simultaneamente por duas estirpes de AAV diferentes, que é permissiva nessa espécie (linha celular permissiva que exerce funções de auxiliar ou presença de um vírus auxiliar).

Prevê-se que o AAVCAGsCD59 seja altamente estável a nível genético. O AAVCAGsCD59 é gerado pela transfeção transitória de uma linha celular de produção utilizando plasmídeos sequenciados totalmente caracterizados. A produção do vetor no processo de fabrico e a síntese da segunda cadeia do genoma do vetor dependem da polimerase do ADN hospedeiro, caracterizada por uma polimerização de ADN de alta fidelidade e atividade de exonuclease de revisão adicional, levando a uma taxa de erro de replicação do ADN muito baixa.

A integridade genómica do genoma vetorial AAVCAGsCD59 é testada pela sequenciação do ADN do genoma vetorial.

O AAVCAGsCD59 é incapaz de se replicar de forma independente, mesmo na presença de um vírus auxiliar, como um adenovírus, devido à inexistência dos genes rep e cap necessários para a replicação e empacotamento, respetivamente. A replicação do AAVCAGsCD59 só poderia ocorrer na eventualidade extremamente improvável de uma tripla infeção da mesma célula hospedeira pelo AAVCAGsCD59, AAV de tipo selvagem (fornecendo as funções dos genes rep e cap) e de um vírus auxiliar. O evento de tripla infeção poderia resultar na recombinação da cassette de expressão do AAVCAGsCD59 com os genes rep e/ou cap do vírus de tipo selvagem.

4. Está prevista a libertação do mesmo OGM noutras locais da Comunidade (em conformidade com o n.º 1 do artigo 6.º) pelo mesmo notificante?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, inserir o(s) código(s) do(s) país(es)
DE, BE, ES, HU, NL, PT, SE

5. A libertação do mesmo OGM foi notificada noutro local da Comunidade pelo mesmo notificante?

Sim (X) Não (.)

Se sim:

- Estado-membro da notificação Espanha
- Número de notificação B/ES/23/02

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. A libertação ou comercialização do mesmo OGM foi notificada fora da Comunidade pelo mesmo notificante?

Sim (.) Não (X)

Se sim:

- Estado-membro da notificação
- Número de notificação

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

A administração do OGM ocorrerá apenas dentro de centros clínicos, por profissionais médicos treinados. Não se prevê, portanto, que o OGM entre em contacto direto com o ambiente. Por conseguinte, o impacto ambiental do OGM é negligenciável.

Além disso, o vetor clínico AAVCAGsCD59 é incompetente para replicação por conceção e não conterà quaisquer sequências de vírus competente para replicação (auxiliar). Mesmo que ocorra uma libertação acidental, não será possível o OGM espalhar-se no ambiente. No caso de exposição acidental e transferência do vetor para um recetor humano ou não humano involuntário, os riscos são considerados negligenciáveis uma vez que o vetor não é capaz de se replicar, não é conhecido por ser patogénico, e a quantidade de partículas é pouco suscetível de causar infeções significativas no indivíduo exposto.

B. Informações relativas ao organismo recetor ou parental do qual deriva o OGM

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

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

(selecionar apenas uma opção)

viroide (.)
 vírus de 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) *Parvoviridae*
 (ii) género *Dependoparvovirus*
 (iii) espécie *Vírus adenoassociado (AAV)*
 (iv) subespécie *N/A (Não aplicável)*
 (v) estirpe *AAV2*
 (vi) patovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.) *N/A*

(vii) nome comum Vírus adenoassociado 2

3. Distribuição geográfica do organismo

(a) Indígena ou de algum modo estabelecido no país onde a notificação é feita:

Sim Não Desconhecido

(b) Indígena ou de algum modo estabelecido noutros países da CE:

(i) Sim Não

Se sim, indicar o tipo de ecossistema onde se encontra:

Atlântico

Mediterrânico

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésio

(ii) Não

(iii) Desconhecido

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

Sim Não NA

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

Sim Não NA

4. Habitat natural do organismo

(a) Se o organismo for um microrganismo:

água

solo, autónomo

solo, associado a sistemas de raízes de plantas

associado a sistemas de folhas/hastes de plantas

outro, especificar hospedeiros são humanos e primatas não humanos

(b) Se o organismo for um animal: habitat natural ou agroecossistema habitual: N/A

5. (a) Técnicas de deteção

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

(b) Técnicas de identificação

Reação em cadeia da polimerase (PCR) e análise da sequência
Eletroforese em gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sódio (SDS PAGE) e
Western Blot

6. O organismo recetor está classificado segundo as normas comunitárias existentes relativas à proteção da saúde humana e/ou do ambiente?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar

Os AAV não foram classificados ao abrigo da Diretiva 2000/54/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de setembro de 2000 relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos de exposição a agentes biológicos durante o trabalho. O AAV cumpre a definição de um agente biológico do grupo 1 de acordo com a Diretiva 2000/54/CE (agente biológico cuja probabilidade de causar doenças no ser humano é baixa).

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim: N/A

- (a) para qual dos seguintes organismos:

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

- (b) indicar as informações relevantes especificadas no Anexo III A, ponto II. (A)(11)(d) da Diretiva N.º 2001/18/CE

8. Informação relativa à reprodução

- (a) Tempo de geração nos ecossistemas naturais:

Após a entrada no núcleo da célula hospedeira, o AAV de tipo selvagem (WT) pode seguir qualquer uma de duas vias distintas e permutáveis do seu ciclo de vida: a fase lítica ou a fase latente. Para entrar numa fase lítica, uma célula infetada de modo latente precisa de ser super-infetada com um vírus auxiliar, incluindo o resgate do genoma do ADN do provírus, seguido de replicação e empacotamento do genoma viral. Por fim, após a lise celular induzida pelo vírus auxiliar, os viriões recentemente constituídos são libertados.

- (b) Tempo de geração no ecossistema onde terá lugar a libertação:

N/A

- (c) Modo de reprodução: Sexuada N/A Assexuada (X)

- (d) Fatores que afetam a reprodução:

A reprodução do AAV de tipo selvagem depende da co-infecção com um vírus auxiliar, tais como adenovírus, vírus "vaccinia", vírus herpes simplex, citomegalovírus ou vírus do papiloma humano.

9. Capacidade de sobrevivência

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

- (i) endosporos (.)
- (ii) quistos (.)
- (iii) esclerócios (.)
- (iv) esporos assexuados (fungos) (.)
- (v) esporos sexuados (fungos) (.)
- (vi) ovos (.)
- (vii) pupas (.)
- (viii) larvas (.)
- (ix) outro, especificar (.)

O AAV pode persistir nas células hospedeiras como concatâmeros epissomais ou integrados no ADN da célula hospedeira (os genes *rep* são necessários para a integração no genoma das células hospedeiras específicas do local).

- (b) fatores relevantes que afetam a capacidade de sobrevivência:

Fora do hospedeiro, os vírus sem envelope lipídico como o AAV são resistentes a desinfetantes de baixo nível, sobrevivem bem fora do ambiente laboratorial. As partículas de AAV são resistentes a um intervalo alargado de pH (pH 3-9) e podem resistir ao aquecimento a 56 °C durante 1 hora (Berns and Bohenzky, 1987). O AAV não forma estruturas de sobrevivência mas pode permanecer infeccioso durante pelo menos um mês à temperatura ambiente, após uma simples dessecação ou liofilização. O AAV é prontamente inativado por desinfetantes como o hipoclorito de sódio a 0,5%, peroximonossulfato de potássio a 0,45%, ácido peracético a 0,5%, ou lixívia a 10%. O AAV é igualmente inativado por autoclave durante 30 minutos a 121 °C. É resistente a desinfetantes à base de álcool.

10. (a) Modos de disseminação

Os AAV podem ser transmitidos por ingestão, inalação de aerossóis ou gotículas, ou através do contacto com membranas mucosas (Baldo et al., 2013).

- (b) Fatores que afetam a disseminação

Os fatores que afetam a disseminação de AAV de tipo selvagem são, geralmente, a dose de exposição, a formação de aerossóis e a proximidade dos contactos.

Os AAV de tipo selvagem não são capazes de se replicar, a menos que ocorra uma co-infeção com um vírus auxiliar.

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

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 resultado pretendido das modificações foi a remoção dos genes *rep* e *cap* do genoma do AAV de tipo selvagem. Os únicos elementos virais restantes são as ITR, que são necessárias para a produção do AAVCAGsCD59.

Entre as ITR, foi inserida uma cassete de expressão para fornecer um transgene funcional que codifica o gene humano CD59.

3. (a) Tem sido utilizado um vetor no processo de modificação?
 Sim Não

Se não, avançar diretamente para a pergunta 5.

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

Se não, avançar diretamente para a pergunta 5.

4. Se a resposta a 3(b) for sim, indicar as seguintes informações

- (a) Tipo de vetor

plasmídeo
 bacteriófago
 vírus
 cosmídeo
 elemento transponível
 outro, especificar

- (b) Identidade do vetor

São utilizados três plasmídeos para fornecer todos os componentes necessários para produzir o AAVCAGsCD59. Estes foram construídos utilizando ADN sintético e técnicas de biologia molecular padrão para formar as construções plasmídicas finais.

- (c) Alcance de hospedeiros do vetor

Os plasmídeos foram propagados em bactérias.

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

Sim Não

resistência aos antibióticos
 outro, especificar

Indicação de qual gene de resistência a antibióticos é inserido
 canamicina

- (e) Fragmentos constituintes do vetor

Os componentes necessários para produzir o AAVCAGsCD59 são fornecidos por plasmídeos.

Estes plasmídeos contêm a cassete do transgene flanqueada por ITR, os genes *rep* (para replicação e empacotamento da cassete do transgene), o gene *cap* (necessário

para criar o cápside) e genes auxiliares adenovirais (ARN E4, E2A e VA). A linha celular de produção fornece a função E1 *em trans*.

(f) Método de introdução do vetor no organismo recetor

- (i) transformação (.)
- (ii) eletroporação (.)
- (iii) macroinjeção (.)
- (iv) microinjeção (.)
- (v) infeção (.)
- (vi) outro, especificar **Transfeção**

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

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

6. Composição da inserção

(a) Composição da inserção

AAVCAGsCD59 incorpora uma cassette de expressão flanqueada pelas ITR de AAV. A cassette de expressão inclui um promotor, um intrão, cADN que codifica o gene humano CD59 e um sinal de poliadenilação. A cassette de expressão é limitada aos elementos necessários para otimizar a expressão da proteína CD59 humana funcional no olho.

(b) Fonte de cada parte constituinte da inserção.

ITR – derivadas de AAV2

Promotor – vírus, galinha

Intrão – coelho

Transgene terapêutico – humano

Sinal de poliadenilação – coelho

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

ITR – para permitir a replicação e o empacotamento da cassette do transgene no cápside, bem como para a síntese da segunda cadeia e formação de epissomas em células transduzidas

Promotor – para ativar a expressão do gene específico

Intrão – para ativar a expressão do transgene terapêutico

Transgene terapêutico – expressão da proteína humana CD59 funcional no olho

Sinal de poliadenilação – sequência para terminar a transcrição

(d) Localização da inserção no organismo hospedeiro

- num plasmídeo livre (.)
- integrado no cromossoma (.)

- outro, especificar Em relação ao paciente, o OGM é principalmente extracromossómico por formação de concatâmeros episomais.

- (e) A inserção contém partes cujo produto ou função seja desconhecido?
 Sim (.) Não (X)
 Se sim, especificar

D. Informações sobre o(s) organismo(s) do(s) qual(is) deriva a inserção

A informação seguinte refere-se ao organismo do qual deriva o transgene terapêutico inserido (CD59).

1. Indicar se é um:

- viroide (.)
 vírus de 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 da família para plantas | ... |
| (iii) género | <i>Homo</i> |
| (iv) espécie | <i>Homo Sapiens</i> |
| (v) subespécie | ... |
| (vi) estirpe | ... |
| (vii) cultivar/linhagem | ... |
| (viii) patovar | ... |
| (ix) nome comum | Humano |

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

- Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, especificar o seguinte:

- (b) para qual dos seguintes organismos: N/A

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

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

Se sim, indicar as informações relevantes especificadas no Anexo III A, ponto II(A)(11)(d).
 N/A

4. O organismo dador está classificado segundo as normas comunitárias existentes relativas à proteção da saúde humana e do ambiente, tais como a Diretiva n.º 90/679/CEE relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos de exposição a agentes biológicos durante o trabalho?
 Sim (.) Não (X)
 Se sim, especificar N/A

5. O organismo dador e o recetor trocam material genético de forma natural?
 Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)
 O AAV de tipo selvagem pode integrar de forma localmente específica no cromossoma 19 (um local denominado AAVS1) por um mecanismo dependente de *rep* (Dutheil et al., 2000). Aproximadamente 0,1% dos genomas de AAV de tipo selvagem infecciosos são integrados no AAVS1 (Deyle and Russell, 2009).

Na ausência de *rep*, como é o caso dos vetores de AAV recombinantes (rAAV), a integração cromossômica é rara. O ADN fornecido por vetores rAAV persiste predominantemente como elementos extracromossômicos (epissomas) em vez de se integrar em genomas de células hospedeiras.

E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado

1. Traços genéticos e características fenotípicas do organismo recetor ou parental que tenham sido alterados como resultado da modificação genética
- (a) o OGM é diferente do recetor no que diz respeito à capacidade de sobrevivência?
 Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
 Especificar A capacidade de sobrevivência do AAV recombinante não deverá ser diferente do vírus de tipo selvagem.
- (b) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que diz respeito ao modo e/ou taxa de reprodução?
 Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)
 Especificar O genoma rAAV carece das sequências de genes *rep* e *cap* e é, portanto, deficiente em termos de replicação, mesmo na presença de um vírus auxiliar.
- (c) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que diz respeito à disseminação?
 Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)
 Especificar O genoma rAAV carece das sequências de genes *rep* e *cap* e é, portanto, deficiente em termos de replicação, mesmo na presença de um vírus auxiliar.

Portanto, embora tenha a capacidade de transduzir células, a ausência de capacidade de replicação irá restringir severamente a disseminação.

- (d) o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que diz respeito à patogenicidade?
 Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
 Especificar Nem o AAV de tipo selvagem nem o OGM são patogénicos para os seres humanos ou outros organismos no ambiente.

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

Prevê-se que o OGM seja altamente estável a nível genético.

Durante o processo de produção, o OGM é gerado pela transfeção transitória de uma linha celular de produção utilizando plasmídeos sequenciados totalmente caracterizados.

A produção do vetor no processo de fabrico e a síntese da segunda cadeia do genoma do vetor dependem da polimerase do ADN hospedeiro, caracterizada por uma polimerização de ADN de alta fidelidade e atividade exonuclease de revisão adicional, levando a uma taxa de erro de replicação do ADN muito baixa. A integridade genómica do genoma vetorial é testada pela sequenciação do ADN do genoma vetorial.

Uma vez administrado ao paciente, a formação de partícula viral competente para replicação que transporta a cassete terapêutica é considerada altamente improvável principalmente porque 1) exigiria uma co-infecção simultânea com um vírus auxiliar e um AAV de tipo selvagem para obter uma partícula viral competente para replicação dentro da mesma célula, e 2) a eficiência do empacotamento será profundamente afetada durante o empacotamento de ADN acima de 5 kb.

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

- (a) para qual dos seguintes organismos? N/A

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

- (b) indicar as informações relevantes especificadas no Anexo III A, pontos II(A)(11)(d) e II(C)(2)(i) N/A

4. Descrição dos métodos de identificação e deteção

- (a) Técnicas utilizadas para detetar o OGM no ambiente
 PCR com iniciadores específicos do ADN viral recombinante
- (b) Técnicas utilizadas para identificar o OGM
 Identidade molecular: PCR e análise da sequência

F. Informações relativas à libertação

1. Finalidade da libertação (incluindo quaisquer potenciais benefícios ambientais significativos que possam estar previstos)

O OGM destina-se a ser utilizado num ensaio clínico para tratar uma doença.

2. O local de libertação é diferente do habitat natural ou do ecossistema onde o organismo recetor ou parental é normalmente utilizado, mantido ou encontrado?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar

3. Informações sobre a libertação e a área circundante

- (a) Localização geográfica (região administrativa e, quando apropriado, referência da rede):

- Dr. Rufino Silva (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. - Coimbra)
- Dr. João Figueira (Espaço Médico de Coimbra - Coimbra)
- Dra. Ângela Maria Veloso Guimarães Carneiro (Hospital São João - Porto)

- (b) Tamanho do local (m²):

(i) local de libertação efetiva (m²): N/A

(ii) local de libertação mais abrangente (m²): N/A

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

N/A, uma vez que o OGM será administrado num ambiente hospitalar controlado.

- (d) Flora e fauna, incluindo culturas, gado e espécies migratórias que possam interagir com o OGM

N/A, uma vez que o OGM será administrado num ambiente hospitalar controlado.

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. Com base na via de administração intraocular, não se prevê qualquer libertação ou prevê-se uma libertação mínima sob a forma de excreção (por exemplo, em lágrimas) em quantidades incapazes de causar uma infeção significativa (CE, Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vetores clínicos AAV).

- (b) Duração da operação:

O OGM será administrado como uma injeção intravítrea, no espaço de horas.

- (c) Métodos e procedimentos para evitar e/ou minimizar a propagação dos OGM para além do local de libertação.

O OGM é introduzido no corpo humano e não se espera que seja libertado (ver secção 4(a)).

O OGM será preparado e administrado por profissionais médicos treinados a pacientes que tenham cumprido os critérios de entrada no estudo e que tenham sido incluídos no estudo. O transporte interno (ou seja, no centro clínico) é realizado em conformidade com as diretrizes locais. Todos os resíduos clínicos do procedimento serão eliminados de acordo com a política local. Os procedimentos operacionais padrão para a eliminação na instituição médica serão consistentes com as orientações

dadas no Manual de Biossegurança Laboratorial da OMS, 3.^a Ed (2004) para a BSL1/2. Na instituição médica, isto implicará um armazenamento temporário em contentores de material cortante ou sacos claramente assinalados (por exemplo, risco biológico, resíduos médicos) antes da autoclavagem e/ou incineração, dentro ou fora do centro, de acordo com as diretrizes institucionais locais para o manuseamento de materiais com potencial risco biológico.

5. Breve descrição das condições ambientais médias (clima, temperatura, etc.)
Não aplicável: uma vez que o OGM é preparado para administração e dado a indivíduos num ambiente clínico, não se prevê que o OGM seja libertado no ambiente.
6. Dados relevantes sobre libertações anteriores levadas a cabo com o mesmo OGM, caso existam, especialmente relativos aos potenciais impactos ambientais e na saúde humana decorrentes da libertação.
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 superior (para animais)	<i>Primatas</i>
(ii) nome da família para plantas	...
(iii) género	<i>Homo</i>
(iv) espécie	<i>Homo Sapiens</i>
(v) subespécie	...
(vi) estirpe	...
(vii) cultivar/linhagem	...
(viii) patovar	...
(ix) nome comum	<i>Humano</i>
2. Mecanismo e resultado antecipados da interação entre os OGM libertados e o organismo alvo (se aplicável)
O AAVCAGsCD59 foi concebido para resultar na expressão do gene CD59 para tratar pacientes com degenerescência macular da idade (DMI), mais especificamente com DMI seca. O vector é administrado através de injeção intravítrea no olho.
3. Quaisquer outras interações potencialmente significativas com outros organismos no ambiente
O OGM será administrado num ambiente clínico e é deficiente em termos de replicação, pelo que é altamente improvável que o OGM entre em contacto com outros organismos ou com o ambiente. Como o vetor AAV não se pode replicar, o traço genético inserido não pode ser transferido para o ambiente em geral.
4. É provável que ocorra uma seleção pós-libertação, tal como o aumento da competitividade ou o aumento da capacidade invasiva do OGM?
Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)
Indicar detalhes: O vetor AAV é deficiente em termos de replicação e está, portanto, em desvantagem competitiva quando comparado com as estirpes de AAV de tipo selvagem.
5. Tipos de ecossistemas para os quais o OGM possa ser disseminado desde o local de libertação e nos quais possa estabelecer-se

O OGM é deficiente em termos de replicação e não se espera que seja libertado para o ambiente em quantidades significativas.

6. Nome completo dos organismos não alvo que (tendo em conta a natureza do ambiente recetor) poderão ser involuntariamente prejudicados de forma significativa pela libertação do OGM
Nenhum

- | | | |
|--------|--|-----|
| (i) | ordem e/ou táxon superior (para animais) | ... |
| (ii) | nome da família para plantas | ... |
| (iii) | género | ... |
| (iv) | espécie | ... |
| (v) | subespécie | ... |
| (vi) | estirpe | ... |
| (vii) | cultivar/linhagem | ... |
| (viii) | patovar | ... |
| (ix) | nome comum | ... |

7. Probabilidade de troca genética in vivo

- (a) do OGM para outros organismos no ecossistema de libertação:
Negligenciável
- (b) de outros organismos para o OGM:
Negligenciável
- (c) consequências prováveis da transferência de genes:
Negligenciável

8. Indicar referências a resultados relevantes de estudos (se disponíveis) sobre o comportamento e as características do OGM e o respetivo impacto ecológico realizados em ambientes naturais estimulados (por exemplo, microcosmos, etc.):
Não foram realizados nem são considerados necessários estudos específicos sobre o potencial impacto ecológico do OGM.

9. Possíveis interações ambientalmente significativas com processos biogeoquímicos (se diferentes do organismo recetor ou parental)
O OGM não é conhecido por ter qualquer impacto nos processos biogeoquímicos.

H. Informações relativas à monitorização

1. Métodos de monitorização dos OGM
A excreção viral de pacientes que recebem o OGM no âmbito do ensaio clínico será acompanhada de perto, utilizando qPCR.
2. Métodos de monitorização dos efeitos no ecossistema
Não existem planos específicos para a monitorização do ambiente durante a libertação, a não ser a monitorização da excreção viral dos participantes no ensaio clínico, uma vez que não se espera que o OGM seja libertado no ambiente.

3. Métodos de deteção da transferência do material genético doado do OGM para outros organismos
N/A
4. Tamanho da área de monitorização (m²)
N/A
Não existem planos específicos para a monitorização do ambiente durante a libertação, a não ser a monitorização da excreção viral dos participantes no ensaio clínico, uma vez que não se espera que o OGM seja libertado no ambiente.
5. Duração da monitorização
A excreção viral de pacientes que recebem o OGM no âmbito do ensaio clínico será avaliada até 6 meses após a administração.
6. Frequência da monitorização
Serão colhidas amostras de acordo com o protocolo do estudo clínico

I. Informações sobre pós-libertação e tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-libertação do centro
Qualquer superfície contaminada com o OGM será descontaminada de acordo com as políticas e procedimentos específicos aplicáveis do centro, utilizando um desinfetante com eficácia validada contra AAV.
2. Tratamento pós-libertação dos OGM
A eliminação ou inativação do remanescente do OGM é realizada de forma consistente com a política local e a prática padrão da instituição para materiais com potencial risco biológico.
3. (a) Tipo e quantidade de resíduos produzidos
Os resíduos de OGM podem consistir em frascos, conjuntos de administração (tubos, seringas, agulhas e acessórios relacionados) e equipamento de proteção individual utilizado pelo pessoal clínico (por exemplo, luvas, batas).
3. (b) Tratamento de resíduos
Todos os resíduos gerados (material em contacto com o OGM durante a preparação e administração do OGM) serão eliminados de acordo com a política local. Os procedimentos operacionais padrão para a eliminação na instituição médica serão consistentes com as orientações dadas no Manual de Biossegurança Laboratorial da OMS, 3.^a Ed (2004) para a BSL1/2. Na instituição médica, isto implicará um armazenamento temporário em contentores de material cortante ou sacos claramente assinalados (por exemplo, risco biológico, resíduos médicos) antes da autoclavagem e/ou incineração, dentro ou fora do centro, de acordo com as diretrizes institucionais locais para o manuseamento de materiais com potencial risco biológico.

J. Informações sobre planos de resposta de emergência

1. Métodos e procedimentos para controlar a disseminação do(s) OGM(s) em caso de propagação inesperada

Na eventualidade de um derrame acidental do OGM, qualquer superfície contaminada com o OGM será descontaminada de acordo com as políticas e procedimentos específicos aplicáveis do centro, utilizando um desinfetante com eficácia validada contra AAV.

2. Métodos de remoção do(s) OGM(s) das áreas potencialmente afetadas
Ver secção J.1.
3. Métodos de eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc. que possam ser expostos durante ou após a propagação
N/A - a administração do OGM ocorrerá num ambiente hospitalar controlado com pessoal treinado. A descontaminação de plantas, animais (não humanos) e solos não será necessária.
4. Planos de proteção da saúde humana e do ambiente em caso de efeito indesejável
O OGM será administrado em centros de ensaios clínicos por profissionais de saúde treinados, seguindo as regras locais de manipulação e eliminação de organismos geneticamente modificados e riscos biológicos. Todos os pacientes serão monitorizados quanto a eventos adversos, conforme detalhado no protocolo do ensaio clínico.
Tendo em consideração o risco negligenciável para o ambiente, não são considerados necessários planos específicos para a proteção do ambiente.

Referências

- Baldo A, Van den Akker E, Bergmans H, et al. General Considerations on the Biosafety of Virus-derived Vectors Used in Gene Therapy and Vaccination. *Curr Gene Ther.* 2013;13:385-394.
- Berns KI, Bohenzky RA. Adeno-associated viruses: an update. *Adv Virus Res.* 1987;32:243-306.
- Deyle DR, Russell DW. Adeno-associated virus vector integration. *Curr Opin Mol Ther.* 2009;11(4):442-7.
- Dutheil N, Shi F, Dupressoir T, Linden RM. Adeno-associated virus site-specifically integrates into a muscle-specific DNA region. *PNAS.* 2000;97(9):4862-4866.
- European Commission Advanced Therapies webpage, [Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors.](#)
- World Health Organization (WHO). *Laboratory Safety Manual* 3rd Ed. 2004.