

		Número notificação	B/PT/23/01
		Data entrada	
		Data da autorização	
Taxa aplicável	Valor (euros)	Data Emissão	Data pagamento
<i>(a preencher pela Agência Portuguesa do Ambiente)</i>			

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

**Libertação Deliberada no Ambiente de OGM não plantas – Ensaios clínicos com OGM**

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

**I) Identificação do notificador**

Nome do notificador	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
NIPC	500189412
Endereço	Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo, Oeiras
Nome da pessoa responsável	PPD
Telefone	PPD
Endereço eletrónico	PPD

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

Nome do promotor	Janssen-Cilag International NV
NIPC	
Endereço	Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica
Nome da pessoa responsável	
Telefone	

Endereço eletrónico

PPD

### III) Identificação do fabricante do vetor clínico

Substância farmacêutica

Nome do fabricante

PPD

Endereço do local de fabrico

PPD

Medicamento

Nome do fabricante

PPD

Endereço do local de fabrico

PPD

### IV) Informações relativas ao medicamento experimental

Descrição do sistema de produção

AAVCAGsCD59 é um produto terapêutico genético derivado de um vetor viral adenoassociado (AAV), recombinante, incompetente para replicação, com um cápside de serotipo 2 (AAV2). Tal como com outros vetores recombinantes AAV (rAAV), AAVCAGsCD59 tem uma estrutura macromolecular compacta e forma partículas virais estáveis com cerca de 20 nm de diâmetro. AAVCAGsCD59 incorpora os seguintes elementos-chave:

- Uma cassete de expressão flanqueada por repetições terminais invertidas (ITR) do serotipo de AAV 2 (AAV2) de tipo selvagem (WT) que fornecem o sinal de empacotamento, empacotada num cápside de AAV2.
- O promotor CAG (enhancer de CMV (citomegalovírus), promotor CBA ( $\beta$ -actina de galinha), intrão quimérico CBA/RBG ( $\beta$ -globina de coelho) e exão parcial RBG)
- Um ácido desoxirribonucleico complementar (cADN) que codifica a proteína humana CD59 truncada para eliminar a âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI).
- Uma sequência de poliadenilação do gene  $\beta$ -globina de coelho

para terminar a transcrição e estabilizar a transcrição do mARN

AAVCAGsCD59 está atualmente a ser desenvolvido como um produto terapêutico genético para proteger as células hospedeiras, inibindo a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), a etapa final da lise celular mediada pelo complemento, no tratamento de pacientes adultos com atrofia geográfica (AG) secundária à degenerescência macular relacionada com a idade (DMI). AAVCAGsCD59 é administrado no olho do estudo como uma única injeção intravítrea.

AAVCAGsCD59 é fabricado utilizando a transfeção transitória das células HEK293 com uma mistura tripla de plasmídeos, nomeadamente, um plasmídeo transgénico, um plasmídeo auxiliar adenoviral e um plasmídeo de empacotamento de AAV com os genes Rep e Cap. AAVCAGsCD59 é então purificado utilizando um processo a jusante de múltiplas etapas. A substância, o produto farmacêutico e o processo de fabrico são monitorizados com um painel de testes de controlo de qualidade exaustivo, existindo métodos de teste apropriados para a libertação do produto farmacêutico. Os principais testes incluem a identidade transgénica, identidade do capsídeo, titulação do genoma vectorial, pureza e identificação de proteínas, concentração infecciosa, potência in vitro e relação do genoma vectorial com a concentração infecciosa, bem como AAV competente para replicação (rcAAV).

A linha celular HEK293 foi derivada de células renais embrionárias humanas transfetadas com fragmentos de ADN de adenovírus humano tipo 5 submetidos a uma clivagem mecânica e selecionadas por características de transformação adenoviral com genes da região precoce 1 (E1A e E1B) (Graham et al., 1977). O banco principal de células totalmente caracterizado utilizado para a produção de AAVCAGsCD59 foi extensivamente testado para potenciais agentes adventícios não-virais e virais (detalhes adicionais são considerados confidenciais e estão descritos no Anexo 1 confidencial).

O material genético e as potenciais interações com o vetor clínico são discutidos no Anexo 1 confidencial.

**Demonstração da ausência  
de formação de vírus  
competente para replicação**

AAVCAGsCD59 é um vetor AAV recombinante no qual os genes AAV rep e cap do tipo selvagem são substituídos pela cassete de expressão hCD59. Assim, AAVCAGsCD59 é incapaz de se replicar de forma independente, mesmo na presença de um vírus auxiliar.

Risco de geração de rcAAV como resultado de eventos de recombinação ocorridos durante o processo de fabrico

A probabilidade de gerar AAV competente para replicação através da recombinação é baixa, uma vez que um intrão foi concebido no gene Rep do AAV, tornando os genes Rep/Cap no plasmídeo do empacotamento demasiado grandes para serem empacotados em capsídeos do AAV. Além disso, não existem regiões de homologia entre os plasmídeos transgénicos contendo ITR e os genes Rep/Cap que possam facilitar a recombinação homóloga entre estes plasmídeos.

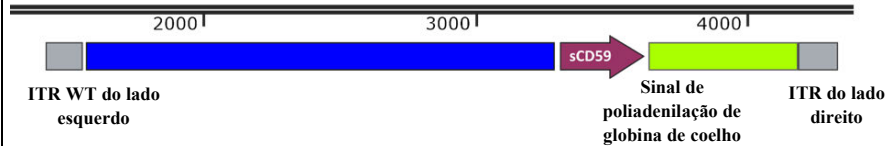
A presença de rcAAV é testada em cada lote de produto farmacêutico através de um ensaio validado com base em células, utilizando a reação quantitativa em cadeia da polimerase (PCR). Os métodos analíticos para a deteção de vírus competente para replicação e os critérios de libertação no que respeita aos testes rcAAV de lotes de AAVCAGsCD59 são considerados confidenciais e fornecidos no Anexo 2.

Risco de geração de rcAAV como resultado de eventos de recombinação ocorridos em pacientes após a administração.

A geração de rcAAV em pacientes após a administração de AAVCAGsCD59 só seria possível no caso extremamente improvável de infeção tripla da mesma célula hospedeira por AAVCAGsCD59, AAV do tipo selvagem e vírus auxiliar como o adenovírus ou o vírus herpes simplex. Contudo, tal evento de recombinação só poderia resultar na troca da cassete de expressão transgénica com os genes rep e cap de AAV do tipo selvagem, uma vez que não é possível que o genoma AAV contenha ambos os genes rep e cap e a cassete de expressão transgénica, devido à limitada capacidade de empacotamento dos AAV. Além disso, as regiões de homologia entre AAVCAGsCD59 e uma potencial co-infeção de AAV de tipo selvagem seriam limitadas às ITR, uma vez que os genes rep e cap não estão presentes no AAVCAGsCD59. Isto diminui ainda mais a possibilidade de recombinação conducente ao rcAAV. Consulte a Secção 2.4 para mais detalhes sobre possíveis recombinantes e para uma discussão sobre o seu significado biológico.

Fornecer diagrama “mapa” do vetor clínico

#### Representação esquemática de AAVCAGsCD59



ITR: repetição terminal invertida; promotor CAG: enhancer de CMV (citomegalovírus), promotor CBA ( $\beta$ -actina quimérica) e intrão CBA; sCD59: cADN sCD59 humano truncado; codificando uma proteína CD59 solúvel; Poli A: Poliadenilação

Caraterização molecular do vetor clínico

A sequência nucleotídica de AAVCAGsCD59 e a localização exata de cada uma das características da sequência são consideradas informações confidenciais, consulte o Anexo 3 para mais detalhes.

#### Desvio do vetor clínico do vírus parental

O genoma viral do AAVCAGsCD59 foi significativamente modificado em comparação com o vírus parental, para o tornar incompetente para replicação. Os genes rep e cap do AAV foram substituídos por uma cassete de expressão eucariótica. Os únicos elementos virais são as sequências ITR derivadas de AAV2, que são sequências de ADN não codificantes. As ITR foram retidas porque são necessárias para permitir a replicação e o empacotamento dos genomas vetoriais durante o fabrico, bem como para a síntese da segunda cadeia em células transduzidas.

Uma descrição detalhada da cassete de expressão é fornecida na Secção 2.5.

#### Estabilidade genética:

A evolução de vírus AAV (à semelhança dos outros 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 células HEK293 utilizando plasmídeos sequenciados totalmente caracterizados (consulte a Secção 2.1 e o Anexo 1). 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 AAVCAGsCD59 é testada na substância farmacêutica. A sequenciação do ADN do genoma vetorial é realizada na cassette de expressão empacotada (ITR a ITR) utilizando a sequenciação de nova geração. Além disso, a substância e o produto farmacêuticos caracterizam-se por um painel abrangente de controlos do processo e testes de libertação, assegurando que os atributos de qualidade críticos cumprem os critérios de aceitação. Consulte o Anexo 3 para detalhes sobre os métodos analíticos utilizados para testar o AAVCAGsCD59.

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.

Consulte a Secção 2.2 para o Risco de geração de rcAAV como resultado de eventos de recombinação ocorridos durante o processo de fabrico.

#### Descrição do inserto

A cassette de expressão do AAVCAGsCD59 inclui os seguintes elementos:

- O promotor CAG (enhancer de CMV (citomegalovírus), promotor CBA ( $\beta$ -actina de galinha), intrão quimérico CBA/RBG ( $\beta$ -globina de coelho) e exão parcial RBG)
- Um ácido desoxirribonucleico complementar (cADN) que codifica a proteína humana CD59 truncada para eliminar a âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI).
- Uma sequência de poliadenilação do gene  $\beta$ -globina de coelho para terminar a transcrição e estabilizar a transcrição do mRNA

A função de cada parte constituinte da cassette de expressão é conhecida conforme detalhada acima e o AAVCAGsCD59 não inclui quaisquer sequências potencialmente prejudiciais codificadas.

O AAVCAGsCD59 é administrado no olho através de injeção intravítrea para administrar um transgene funcional ao tecido alvo, a fim de fornecer uma proteína sCD59 funcional que protege as células hospedeiras através da inibição da formação do MAC, a etapa final da lise celular mediada pelo complemento. A proteína CD59 é uma proteína não tóxica que se espera que seja metabolizada naturalmente e da mesma forma que a proteína CD59 humana endógena. Em estudos toxicológicos não clínicos, a administração de AAVCAGsCD59 não resultou em doença subjacente, alteração de comportamento ou efeitos adversos locais na estrutura ou função ocular.

O AAVCAGsCD59 é um vírus incompetente para replicação e, por conseguinte, está em desvantagem competitiva quando comparado com estirpes de AAV de tipo selvagem. Não se prevê que o transgene sCD59 confira qualquer vantagem ao OGM em termos de sobrevivência e pressão seletiva.

#### Biodistribuição e disseminação

##### **Biodistribuição não clínica**

A biodistribuição de AAVCAGsCD59 nos tecidos e a excreção de AAVCAGsCD59 no sangue após uma dose única de administração intravítrea (IVT) do vetor foram avaliadas em ratos de tipo selvagem e NHP. No estudo de 6 meses com ratos, a biodistribuição de AAVCAGsCD59 foi avaliada a 2 níveis de dose no dia 28, dia 91 ou dia 182 após uma única dose unilateral via injeção IVT em ratos. O ADN do AAVCAGsCD59 foi detetado através da reação quantitativa em cadeia da polimerase (qPCR) e detetado no olho tratado com os valores mais elevados observados no dia 28 e reduzindo as quantidades até ao dia 182. Os níveis de ADN do AAVCAGsCD59 noutros tecidos eram baixos ou indetetáveis (consulte o Anexo 4 para detalhes e resultados).

No estudo de 6 meses com NHP, a biodistribuição de AAVCAGsCD59 foi avaliada a 2 níveis de dose após uma única dose bilateral via injeção IVT em macacos-cinomolgos machos. Os animais foram monitorizados durante um período de observação pós-dose de 6 meses. A presença de ADN do AAVCAGsCD59 e mRNA sCD59 foi confirmada no humor vítreo e na retina de animais tratados em ambos os níveis de dosagem. O ADN do AAVCAGsCD59 foi também detetado noutros tecidos em níveis inferiores (consulte o Anexo 4 para detalhes e resultados).

##### **Biodistribuição clínica**

Num estudo de aumento da dose de AAVCAGsCD59 da Fase 1, foi testada a presença de ADN do AAVCAGsCD59 em 17 participantes. Quatro participantes da coorte de dose elevada apresentavam níveis detetáveis no soro. Dois participantes apresentavam níveis quantificáveis no Dia 7 que diminuíram abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) até à Semana 4. Um participante apresentava níveis quantificáveis na Semana 4 que eram indetetáveis na Semana 12. Um participante apresentava níveis detetáveis abaixo do LLOQ no Dia 7.

##### **Dados de excreção publicados para terapia genética mediada por AAV em humanos**

Estudos de biodistribuição sugerem que após a injeção subretiniana de rAAV, pode ocorrer transporte anterógrado e transsináptico de pequenas quantidades de genoma vetorial da retina para estruturas visuais centrais (Stieger *et al*, 2008). Considera-se que isto se deve, muito provavelmente, à transdução fora do alvo de células ganglionares da retina após o refluxo da suspensão do vetor no vítreo. Uma vez que apenas pequenas quantidades de vetor são suscetíveis de atingir o cérebro e que será utilizado um promotor específico do cone fotorreceptor, a possibilidade da expressão do transgene causar toxicidade no cérebro é considerada altamente improvável.



**V) Informação relativa ao ensaio clínico**

<b>Número EudraCT (quando disponível)</b>	2022-500746-16.
<b>Número de referência da notificação de libertação deliberada (quando disponível e aplicável)</b>	Espanha_B/ES/23/02
<b>Título do ensaio clínico</b>	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)
<b>Nome do investigador principal</b>	PPD
<b>Objetivo do estudo</b>	O objetivo do estudo é avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia génica de AAVCAGsCD59
<b>Data prevista de início e fim do ensaio</b>	Agosto 2023 - Julho 2025
<b>Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo</b>	Um grupo-alvo de 300 participantes adultos será incluído neste estudo.
<b>Indicar se foi apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental ou se está prevista a sua apresentação em outros Estados-Membros</b>	Estão planeadas submissões relacionadas com o estudo da Fase 2b aos seguintes países: Bélgica República Checa Dinamarca Alemanha França Hungria Itália Países Baixos Portugal Polónia Espanha Suécia

## VI) Localizações previstas para o estudo

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

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

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

**Nome da organização**

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

**Endereço**

Praceta de Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

**Nome da pessoa de contato**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Armazenamento, preparação, transporte interno e administração:  
O produto investigacional ficará armazenado nos Serviços Farmacêuticos, com acesso restrito, cabendo à equipa da farmácia receber o produto investigacional e armazená-lo.  
O produto investigacional será dispensado dos Serviços Farmacêuticos por um farmacêutico delegado e preparado na sala de administração por médico qualificado, também com acesso restrito.  
A preparação será realizada em técnica asséptica de acordo com a prática comum do centro e seguindo o manual de preparação do medicamento experimental, sob medidas de biossegurança tipo 1. A injeção intravítrea será administrada na mesma sala/consultório onde é realizada a preparação.  
Amostras de lágrimas, humor aquoso e amostras de saliva serão coletadas em sala específica com acesso restrito, onde serão coletadas e geridas pelo centro, conforme os seus procedimentos internos, e analisadas num laboratório central. Adicionalmente, amostras de sangue total e soro serão coletadas numa sala separada, também com acesso restrito, e enviadas para análise no laboratório central. O transporte das amostras será sempre realizado em recipientes fechados para evitar o risco de disseminação em caso de derramamento accidental. Serão utilizados transportadoras qualificadas para transportar amostras de doentes dos centros até o laboratório central (laboratório com medidas de biossegurança tipo 1) onde será realizada a análise final.

**Nível de contenção**

BSL1

<b>Nome e dados de contato da pessoa responsável</b>	PPD
<b>Nome da organização</b>	Espaço Médico de Coimbra
<b>Endereço</b>	Rua Câmara Pestana, nº 37, 3030-163 Coimbra
<b>Nome da pessoa de contato</b>	PPD
<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	<p>Armazenamento, preparação, transporte interno e administração:  O produto investigacional ficará armazenado nos Serviços Farmacêuticos, com acesso restrito, cabendo à equipa da farmácia receber o produto investigacional e armazená-lo.</p> <p>O produto investigacional será dispensado dos Serviços Farmacêuticos por um farmacêutico delegado e preparado na sala de administração por médico qualificado, também com acesso restrito.</p> <p>A preparação será realizada em técnica asséptica de acordo com a prática comum do centro e seguindo o manual de preparação do medicamento experimental, sob medidas de biossegurança tipo 1. A injeção intravítrea será administrada na mesma sala/consultório onde é realizada a preparação.</p> <p>Amostras de lágrimas, humor aquoso e amostras de saliva serão coletadas em sala específica com acesso restrito, onde serão coletadas e geridas pelo centro, conforme os seus procedimentos internos, e analisadas num laboratório central. Adicionalmente, amostras de sangue total e soro serão coletadas numa sala separada, também com acesso restrito, e enviadas para análise no laboratório central. O transporte das amostras será sempre realizado em recipientes fechados para evitar o risco de disseminação em caso de derramamento accidental. Serão utilizadas transportadoras qualificadas para transportar amostras de doentes dos centros até o laboratório central (laboratório com medidas de biossegurança tipo 1) onde será realizada a análise final.</p>
<b>Nível de contenção</b>	BSL1
<b>Nome e dados de contato da pessoa responsável</b>	PPD

**Nome da organização**

Centro Hospitalar Universitário São João, E.P.E.

**Endereço**

Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200-319, Porto

**Nome da pessoa de contato**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Armazenamento, preparação, transporte interno e administração: O produto investigacional ficará armazenado nos Serviços Farmacêuticos, com acesso restrito, cabendo à equipa da farmácia receber o produto investigacional e armazená-lo.

O produto investigacional será dispensado dos Serviços Farmacêuticos por um farmacêutico delegado e preparado na sala de administração por médico qualificado, também com acesso restrito.

A preparação será realizada em técnica asséptica de acordo com a prática comum do centro e seguindo o manual de preparação do medicamento experimental, sob medidas de biossegurança tipo 1. A injeção intravítrea será administrada na mesma sala/consultório onde é realizada a preparação.

Amostras de lágrimas, humor aquoso e amostras de saliva serão coletadas em sala específica com acesso restrito, onde serão coletadas e geridas pelo centro, conforme os seus procedimentos internos, e analisadas num laboratório central. Adicionalmente, amostras de sangue total e soro serão coletadas numa sala separada, também com acesso restrito, e enviadas para análise no laboratório central. O transporte das amostras será sempre realizado em recipientes fechados para evitar o risco de disseminação em caso de derramamento accidental. Serão utilizados transportadoras qualificadas para transportar amostras de doentes dos centros até o laboratório central (laboratório com medidas de biossegurança tipo 1) onde será realizada a análise final.

**Nível de contenção**

BSL1

**Nome e dados de contato da pessoa responsável**

PPD

## VII) Armazenamento do vetor clínico no Centro clínico

O armazenamento estará em conformidade com a legislação nacional.  
A remessa de IP deve ser armazenada a  $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$  ( $-70\text{ °C}$  a  $-90\text{ °C}$ ) num congelador seguro de temperatura controlada e monitorizada. Durante o armazenamento, a embalagem exterior não deve ser separada da embalagem interior (por exemplo, os frascos não devem ser retirados da caixa exterior). A embalagem destina-se a proteger o fármaco de quebras e danos e as partes não devem ser separadas.

#### VIII) Logística para transporte no Centro do vetor clínico

O transporte interno (ou seja, no centro clínico) é realizado em conformidade com as diretrizes locais.

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

<b>Reconstituição (sempre que aplicável, resumir os passos de reconstituição)</b>	Não é necessário um passo de diluição direcionada para ambas as doses. Serão fornecidos frascos com uma das titulações do vetor correto para administração na clínica.
<b>Forma e potência farmacêutica</b>	O medicamento é fornecido como solução estéril de 0,1 mL de uma dose elevada e uma dose baixa.
<b>Modo de administração</b>	Injeção intravítrea
<b>Informações sobre posologia e calendário de administração (em caso de dosagem repetida)</b>	<p>A terapia génica AAVCAGsCD59 será administrada num único olho em cada participante, selecionado do seguinte modo: 1) o olho com a pior acuidade visual atribuída à AG, ou 2) o olho direito, se ambos os olhos tiverem acuidade visual igual atribuída à AG.</p> <p>A terapia génica AAVCAGsCD59 será administrada por injeção intravítrea utilizando um procedimento cirúrgico normalizado.</p> <p>São administrados neste estudo dois níveis de dose (uma dose alta ou baixa).</p>

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

Nesta fase do desenvolvimento do fármaco, não há informação sobre medicação concomitante que possa afetar a excreção do vetor clínico.

A medicação concomitante para além do regime de medicação concomitante exigido deve ser evitada, a menos que seja clinicamente necessária, utilizada com precaução e devidamente documentada nos registos do estudo sempre que for utilizada.

#### **X) Medidas para prevenir a disseminação no ambiente**

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

Não aplicável.

##### **2. Equipamento de proteção individual**

O pessoal médico seguirá as medidas normais de higiene hospitalar, será utilizado equipamento padrão de proteção individual hospitalar, tais como casacos e luvas.

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

Serão utilizados detergentes e métodos adequados validados (incluindo tempo de contacto) adequados para AAV e de acordo com a legislação local para medidas de descontaminação e desinfeção após a administração de AAV ou em caso de derrame acidental.

O AAV é prontamente inativado por vários desinfetantes tais como o hipoclorito de sódio a 0,5%, peroximonossulfato de potássio a 0,45% (tempo de contacto de 1 e 5 minutos, respetivamente Korte et al., 2021), ácido peracético a 0,25%, iodo branqueador a 10% e iodo (1%) (tempo de contacto de 5 ou 30 minutos; Howard and Harvey, 2017). O AAV é igualmente inativado por autoclave durante 30 minutos a 121 °C (Howard and Harvey, 2017).

AAVCAGsCD59 é um vírus sem envelope resistente a desinfetantes à base de álcool (Korte et al., 2021).

Referências:

Howard DB, Harvey BK. Assaying the Stability and Inactivation of AAV Serotype 1 Vectors. Hum Gene Ther Methods. 2017;28(1):39-48.

Korte J, Mienert J, Hennigs JK, Körbelin J. Inactivation of Adeno-Associated Viral Vectors by Oxidant-Based Disinfectants. Hum Gene Ther. 2021;32(13-14):771-781.

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

As sobras do produto acabado serão tratadas de acordo com as leis e/ou políticas locais. O produto que sobrar do procedimento será tratado de acordo com as medidas de biossegurança e com as leis e políticas locais.

O stock de medicamento experimental não utilizado será devolvido ao Promotor no final do ensaio clínico.

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

Os resíduos que contenham o vetor AAV geneticamente modificado ou que tenham estado em contacto com o vetor AAV geneticamente modificado durante a sua preparação e administração serão eliminados como resíduos hospitalares ou OGM específicos.

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

Com base na avaliação do risco, tal como descrita neste documento, não são aplicáveis recomendações dadas a participantes de ensaios clínicos.

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

Não estão previstas ou consideradas necessárias recomendações sobre doações pelos participantes no ensaio clínico (Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vetores clínicos AAV).

**8. Outras medidas (quando aplicável)**

Com base na avaliação dos riscos, tal como descrita neste documento, não estão previstas outras medidas.

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

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

As instruções para coleta, manuseio, armazenamento e envio das amostras encontram-se no Manual do Laboratório que será fornecido pelo patrocinador.

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

As amostras de lágrimas, humor aquoso e amostras de saliva serão coletadas de acordo com o protocolo de estudo clínico.

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

Não aplicável.

Todas as amostras serão enviadas do centro médico no mesmo dia da coleta e serão analisadas em um laboratório central. O transporte das amostras será sempre realizado em recipientes fechados para evitar o risco de disseminação em caso de derramamento acidental.

Transportadores qualificados serão usados para transportar amostras de pacientes dos centros médicos para o laboratório central PPD (um laboratório que possui medidas de biossegurança tipo 1) onde será realizada a análise final.

PPD

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

Não aplicável.

**XII) Avaliação de riscos ambientais 12**

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

Sim

Não

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

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

**Responsável pela notificação**

Assinatura

PPD

Nome

PPD

Data

PPD



---

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

**Anexo I**  
**Notas de apoio ao preenchimento do formulário**

Nota:

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

Este resumo deve ser apresentado em versão em língua Portuguesa e em língua Inglesa para posterior divulgação no site da UE em [https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO\\_Registers/GMO\\_Part\\_B\\_Others.php](https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php)

Para mais informação consultar o site da UE relativo a [https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en)