

Formulário de pedido comum para medicamentos experimentais para uso humano que contenham ou consistam em vetores AAV¹

Nota 1: Este formulário de pedido pode ser utilizado para submissões nas seguintes jurisdições: Alemanha, Áustria, Bélgica, Croácia, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Luxemburgo, República Checa, Países Baixos, Portugal e Roménia.

Nota 2: O formulário de pedido deve ser acompanhado pelo SNIF (modelo de resumo das notificações relativas à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado)², no caso de submissões efetuadas ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE.

História do documento	Data de publicação	Descrição das principais alterações
Versão 1	outubro de 2019	

¹ Este documento não foi adotado pela Comissão Europeia e, por conseguinte, não contém a posição oficial da Comissão Europeia.

² Decisão 2002/813/CE do Conselho que estabelece, nos termos da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, 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 (OJ L 280,18.10.2002, p.62).

1. Introdução

Os ensaios clínicos realizados na UE com medicamentos experimentais que contenham ou consistam em organismos geneticamente modificados ("OGM"³) têm de cumprir a legislação que regula a autorização de ensaios clínicos.⁴

Os ensaios clínicos com medicamentos que contenham ou consistam em OGM também têm de cumprir os requisitos aplicáveis ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados⁵ ("enquadramento de libertação deliberada") e/ou da Diretiva 2009/41/CE relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados ("enquadramento de utilização confinada").⁶

Este formulário de pedido implementa os requisitos da Diretiva 2009/41/CE e da Diretiva 2001/18/CE, tal como adaptados às características específicas dos vetores virais adeno-associados ("AAV") contidos nos medicamentos experimentais para uso humano.

Isto é um formulário de pedido para medicamentos experimentais para uso humano que contenham ou consistam em vetores AAV (doravante referidos como "vetores virais"). Contudo, se o pedido disser respeito a um medicamento experimental que contenha ou consista em AAV que já tenha obtido uma autorização de introdução no mercado, deve ser utilizado o *formulário de submissão para utilização em caso de ensaios clínicos com medicamentos autorizados* (desde que o formulário de submissão tenha sido aprovado pelas autoridades competentes na jurisdição pertinente).

O formulário de pedido foi aprovado pela Alemanha, Áustria, Bélgica, Croácia, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Luxemburgo, República Checa, Países Baixos, Portugal e Roménia.

2. Notas explicativas

O formulário de pedido comum não prejudica os requisitos de consulta que existem ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE.

Além disso, certos requisitos nacionais podem ter de ser considerados pelos fabricantes de medicamentos antes de submeterem o formulário de pedido às autoridades competentes relevantes:

³ Ao longo do presente documento, o termo "OGM" deve ser entendido como abrangendo tanto os organismos geneticamente modificados, tal como definidos no n.º 2 do artigo 2º da Directiva 2001/18/CE, como os microrganismos geneticamente modificados na aceção da alínea b) do artigo 2º da Diretiva 2009/41/CE.

⁴ Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE (OJ L158, 27.5.2014, p.1). Até que o regulamento seja aplicável, é aplicável a Diretiva 2001/20/CE (Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, OJ L121,1.5.2001, p.34).

⁵ Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho (OJ L 106, 17.4.2001, p. 1).

⁶ Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Maio de 2009, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados (OJ L 125, 21.5.2009, p. 75).

Áustria:

Os requerentes devem enviar submissões separadas no caso de existirem vários locais em questão na Áustria (incluindo instalações médicas, laboratórios onde sejam realizadas atividades com OGM, locais de conservação do medicamento experimental e local de conservação de amostras de participantes em ensaios clínicos que contenham OGM).

Mais informações disponíveis em:

https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Gentechnik/Rechtsvorschriften_in_Oesterreich/

Bélgica:

O formulário comum de pedido deve integrar um dossier de biossegurança submetido por cada um dos centros do estudo onde o medicamento experimental será administrado. No entanto, uma pessoa (por exemplo, o promotor) pode ser habilitada pelos centros em questão para submeter todas as notificações necessárias, desde que a pessoa responsável pela atividade seja claramente indicada no formulário.

Mais informações sobre requisitos processuais e formulários para as três regiões estão disponíveis em: <https://www.biosafety.be/content/contained-use-gmos-andor-pathogenic-organisms-notification-procedures>.

República Checa:

Cada centro do estudo, bem como outras instituições onde serão realizadas as atividades com OGM (por exemplo, laboratórios fora das instalações de um dos centros de investigação) devem submeter uma notificação separada para libertação deliberada ou para utilização confinada, conforme o caso. No entanto, uma pessoa (por exemplo, o promotor) pode ser habilitada pelos centros/instituições em questão para submeter todas as notificações necessárias.

França:

Para medicamentos experimentais que são avaliados no âmbito da utilização confinada, os requerentes devem enviar pedidos separados no caso de existirem múltiplos centros em França.

Itália:

Para medicamentos experimentais que são avaliados no âmbito do enquadramento de utilização confinada, cada centro do estudo (incluindo instalações médicas, laboratórios onde sejam realizadas atividades com OGM, locais de conservação do medicamento experimental e local de conservação de amostras de participantes em ensaios clínicos que contenham OGM) deve apresentar uma notificação separada. No entanto, uma pessoa (por exemplo, o promotor) pode ser habilitada pelos centros/instituições em questão para submeter todas as notificações necessárias.

Salienta-se que, caso a submissão seja feita por terceiros em nome do centro, as responsabilidades dos titulares e utilizadores do centro em causa (tal como estabelecido no Decreto Legislativo n.º 206/2001) permanecem inalteradas.

Países Baixos:

Mais informações sobre requisitos processuais e formulários ao nível nacional estão disponíveis em: <https://www.loketgentherapie.nl/en/aav>

FORMULÁRIO DE PEDIDO COMUM PARA MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS PARA USO HUMANO QUE CONTENHAM OU CONSISTAM EM VETORES AAV

SECÇÃO 1 – INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

1.1. Identificação do requerente.

Nome da organização:	CTI Clinical Trial & Consulting Services Portugal, Unipessoal Lda.
Morada:	Rua Tierno Galvan, Torre 3, Piso 16, 1070-274 Lisboa, Portugal
Contacto:	Susana Bule
N.º de telefone:	+351 21 133 12 08
Endereço de e-mail:	clinicaltrialsapplications_ET@ctifacts.com

1.2. Identificação do promotor (se diferente do requerente).

Nome da organização:	Passage Bio, Inc.
Morada:	One Commerce Square 2005 Market Street 39 th Floor Philadelphia, PA 19103 Estados Unidos
Contacto:	Elisabeth Corbett
N.º de telefone:	1-732-688-0517
Endereço de e-mail:	ecorbett@passagebio.com

1.3 Identificação do fabricante do vetor clínico.

Nome da organização:	Catalent Maryland
Local de fabrico:	7555 Harmans Road Harmans, MD 21077 Estados Unidos

SECÇÃO 2 – INFORMAÇÕES RELATIVAS AO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

2.1. Descrição do sistema de produção.

Devem ser fornecidos mapas claros dos vetores utilizados para a produção de recAAV (por exemplo, plasmídeos, baculovírus) mostrando todas as partes constituintes do vetor clínico AAV (ou seja, além do "vetor de transgene", devem ser descritos todos os outros vetores, tais como os vetores helper, de empacotamento e pseudotipagem).

As características de todas as linhas celulares utilizadas e eventuais modificações do genoma celular devem ser explicadas. Descrever o(s) tipo(s) de células em causa, bem como a sua origem (por exemplo, rim humano, células epiteliais, células de insetos).

A possibilidade do material genético nas linhas celulares/células causar uma certa interação com o vetor clínico, por exemplo por complementação ou recombinação, deve ser discutida. Em particular, os testes aplicados para identificar a possível contaminação da linha celular por vírus AAV do tipo selvagem e/ou qualquer vírus identificado como vírus helper para AAV devem ser explicados.

A informação nesta seção é considerada confidencial, uma vez que diz respeito a propriedade intelectual.

2.2. Demonstração da ausência de formação de vírus com capacidade de replicação.

O risco de geração de um AAV com capacidade de replicação através da recombinação das partes constituintes do sistema vetorial viral deve ser minimizado. Devem ser descritos métodos de teste para a deteção de vírus com capacidade de replicação, incluindo informação sobre a sua especificidade e sensibilidade. Devem ser fornecidos dados de testes RCV em diferentes etapas de fabrico (por exemplo, materiais de partida, produto final). Devem ser especificados os critérios de libertação no que diz respeito aos testes de RCV.

A informação nesta seção é considerada confidencial, uma vez que diz respeito a propriedade intelectual.

2.3. Fornecer um diagrama ("mapa") do vetor clínico.

A informação nesta seção é considerada confidencial, uma vez que diz respeito a propriedade intelectual.

2.4. Caracterização molecular do vetor clínico

Fornecer a sequência anotada do genoma (ou seja, indicar a localização das sequências que codificam a(s) cassete(s) de expressão transgênica e os seus elementos reguladores).

Descrever de que forma o vetor clínico se desvia do vírus parental ao nível da caracterização molecular.

Devem ser fornecidos os dados disponíveis que apoiam a estabilidade genética do vetor clínico. Os desvios devem ser discutidos, em particular o seu significado biológico.

A informação nesta seção é considerada confidencial, uma vez que diz respeito a propriedade intelectual.

2.5. Descrição do inserto

Deve ser descrita a cassete de expressão, por exemplo transgene, incluindo as sequências reguladoras e codificantes. Em particular, deve ser explicado se o produto expresso é tóxico ou prejudicial para o ser humano (que não o sujeito do ensaio clínico) ou outros hospedeiros. Além disso, se o requerente considerar que o transgene pode conferir qualquer vantagem de replicação/sobrevivência do vetor clínico (em relação ao vírus parental), isto deve ser explicado.

A informação nesta seção é considerada confidencial, uma vez que diz respeito a propriedade intelectual.

2.6. Biodistribuição e extrusão

Devem ser fornecidos dados detalhados sobre a extrusão do vetor clínico (incluindo informação sobre a dose administrada, a via de administração, e - quando disponível - o estado imunitário dos participantes tratados) de ensaios clínicos anteriores com o vetor clínico. Quando disponíveis e se relevantes para a avaliação dos riscos ambientais, devem ser fornecidos dados de biodistribuição.

Se não houver experiência clínica prévia com o mesmo vetor clínico, o potencial de extrusão deve ser discutido com base em dados não clínicos e/ou experiência clínica de vetores clínicos relacionados. Se o requerente confiar em dados de vetores clínicos relacionados, a relevância dos dados para o medicamento objeto do presente pedido deve ser explicada considerando, em particular, a dose e a via de administração. Quando ocorre extrusão, a duração estimada deve ser especificada.

Os métodos utilizados para a detecção de extrusão viral, incluindo informações sobre a sua especificidade e sensibilidade, devem ser fornecidos.

O PBFT02, um organismo geneticamente modificado, é um vetor AAV recombinante sem capacidade de replicação, que carece de todos os genes virais AAV do tipo selvagem e, portanto, não se pode replicar sem funções *helper* específicas do AAV e sequências de vírus *helper*.

A replicação de PBFT02 só poderia ocorrer no caso extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada por três vírus separados: AAV1.CB7.CI.hPGRN.rBG recombinante, AAV do tipo selvagem e um vírus *helper* como o adenovírus humano ou o vírus do herpes simplex. A probabilidade de ocorrência de infecção tripla é negligenciável. No caso improvável de ocorrer replicação, o resultado esperado seria a transdução de mais células dentro do indivíduo tratado, resultando num aumento da expressão da PGRN e, portanto, não se espera que o PBFT02 tenha um impacto adverso nos seres humanos.

Estudos não clínicos realizados utilizando primatas não humanos (PNH), onde o PBFT02 foi administrado através da ICM avaliaram a extrusão vetorial por, para além de *endpoints* de segurança específicos. No Dia 5 após a administração do vetor PBFT02, o ADN do vetor PBFT02 foi detetável na urina de 8/9 animais e fezes de todos os animais que puderam ser analisados (5/5 animais). É importante notar que o ADN do vetor PBFT02 era indetetável na urina de todos os animais (9/9 animais) ao Dia 28 após a administração. O ADN do vetor PBFT02 era indetetável nas fezes de todos os animais que puderam ser analisados no Dia 28 (3/3 animais) e confirmado indetetável em todas as amostras de fezes no dia 60 (9/9 animais).

Em ensaios clínicos, a extrusão do vetor AAV1 na saliva, urina e sémen foi mínima e caiu abaixo do nível de deteção até à semana 10 (Bryant et al., 2013). A extrusão vetorial será monitorizada no estudo clínico planeado. Recomenda-se um método contraceptivo de barreira dupla clinicamente aceite (como utilização de preservativo/diafragma com espermicida) ou abstinência como precaução para doentes tratados com PBFT02 até que se confirme a eliminação do vetor do sémen, embora o risco de transmissão vertical seja baixo a negligenciável.

Com base no padrão de extrusão observado no estudo PNH, e na propriedade não-replicativa do vetor, existe um risco mínimo de propagação a outros seres humanos, animais ou ao ambiente devido à extrusão do vetor. Além disso, o PBFT02 é manuseado e administrado em condições controladas e contidas, seguindo os procedimentos hospitalares aplicáveis, por pessoal hospitalar treinado para limitar a exposição ambiental durante o procedimento. Globalmente, o PBFT02 pós-administração é considerado altamente contido e o risco para os seres humanos e para o ambiente devido à extrusão de AAV do PBFT02 é baixo a negligenciável.

SECÇÃO 3 -INFORMAÇÕES RELATIVAS AO ENSAIO CLÍNICO

3.1. Informação geral sobre o ensaio clínico.

Número EudraCT (se disponível):	2020-004499-17
Número de referência da libertação deliberada (se disponível e aplicável):	Não aplicável
Título do ensaio clínico:	Estudo de fase Ib aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose, para avaliar a segurança, a tolerabilidade e os efeitos farmacodinâmicos de uma dose única de PBFT02 administrado na cisterna magna (ICM) de participantes adultos com demência frontotemporal (DFT) e mutações no gene da progranulina (<i>GRN</i>)
Nome do investigador principal:	Prof. Doutora Isabel Santana
Objetivo do estudo:	Primário <ul style="list-style-type: none">• Avaliar a segurança global e tolerabilidade do PBFT02 após a administração de uma única dose na ICM. Secundário <ul style="list-style-type: none">• Avaliar o efeito farmacodinâmico (PD) do tratamento com PBFT02 nos níveis de PGRN no LCR e plasmáticos e após a administração de uma única dose na ICM.• Avaliar o efeito do tratamento com PBFT02 na progressão da FTLD, tal como avaliado com biomarcadores de neuroimagem, líquidos e oculares de neurodegeneração.• Avaliar o efeito do tratamento com PBFT02 na progressão clínica da FTD (função cognitiva, comportamento, linguagem, sinais e sintomas motores, e atividades funcionais de qualidade de vida).• Avaliar a durabilidade da expressão do transgene (PGRN no plasma e LCR) após a administração de uma única dose na ICM.• Avaliar o impacto do PBFT02 na sobrevida.
Data prevista de início e fim:	Primeira consulta do doente - dezembro de 2021 nos Estados Unidos (EUA) Última consulta do doente – dezembro de 2027
Número de participantes no ensaio no estudo:	Estão planeados 9 participantes a nível mundial, mas que não devem exceder 15
Indicar se foi submetido um pedido relacionado com o mesmo medicamento experimental - ou se está prevista a sua submissão - a outros Estados membros do EEE. Em caso afirmativo, identificar os países em questão:	A submissão do estudo acima mencionado está prevista em Portugal, Itália, e Reino Unido. Nenhum outro estudo com o mesmo medicamento experimental está planeado ou a ser realizado no EEE

3.2. Local(is) previsto(s) para o estudo.

O requerente deve fornecer informações sobre os centros localizados no país de submissão do pedido.

Em algumas jurisdições, devem ser fornecidas as seguintes informações adicionais:

- dever ser indicadas a(s) localização(ões) dos laboratórios (no país de submissão) nos quais as atividades com o OGM são realizadas no âmbito do pedido de ensaio clínico.*⁷
- informação sobre o local onde o medicamento experimental é conservado (desde que o local se encontre no país de submissão mas fora do centro do estudo).*⁸
- informação sobre o local onde as amostras de doentes que contêm OGM são conservadas (desde que o local se encontre no país de submissão mas fora do centro do estudo).*⁹

Nome da organização:	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)
Morada:	Praceta Prof. Mota Pinto 3000-075 Coimbra
Contacto:	Prof. Doutora Isabel Santana
N.º de telefone:	+3 512 394 00448
Endereço de e-mail:	isabeljsantana@gmail.com
Atividades planeadas:	<p>O Promotor notificará o centro do estudo quando o medicamento experimental (ME) PBFT02, o solvente de tampão da formulação final intratecal 02 (ITFFBD02), e os materiais acessórios, forem enviados. O transportador utilizará um recipiente para transporte apropriado e gelo seco para manter a temperatura de transporte em ≤ -60 °C para o ME e o solvente. Um dispositivo de monitorização da temperatura será incluído com os envios congelados para confirmar a temperatura durante o transporte para o local.</p> <p>O centro irá conservar o ME e o solvente na Farmácia, numa sala segura e num congelador seguro, a uma temperatura controlada ≤ -60 °C. A Farmácia está localizada no piso (-2) do CHUC. Apenas os farmacêuticos indicados no formulário de delegação de estudo terão acesso aos materiais do estudo.</p> <p>A preparação da dose do vetor recombinante é realizada pelo pessoal da Farmácia com formação, cumprindo os procedimentos de GxP. A formação sobre o protocolo clínico e outras tarefas relevantes será fornecida pelo Promotor antes da preparação da dose.</p> <p>Todas as etapas de preparação da dose devem ser realizadas numa sala de biossegurança de nível 2 (BSC-II), ou equivalente, utilizando técnicas assépticas. As práticas adequadas de confinamento e utilização de equipamento de proteção individual (EPI) serão implementadas de acordo com procedimentos normalizados na instituição, seguindo as Boas Práticas Farmacêuticas, emitidas pela Ordem dos Farmacêuticos.</p> <p>O ME final, preparado na seringa pronta a usar, será transportado num recipiente para o local de doseamento especificado onde é realizada a administração na ICM. Serão seguidos os procedimentos institucionais de transporte. O ME final será rotulado com um rótulo aprovado que contém identificadores tais como ID do</p>

	<p>participante, número de protocolo, e informações sobre o conteúdo do ME.</p> <p>Será disponibilizado ao centro do estudo um Manual de Farmácia que fornece instruções detalhadas sobre recepção do ME, conservação, preparação da dose e contabilização do ME.</p> <p>A administração do ME será realizada num bloco operatório específico sob controlo de CT.</p> <p>O PBFT02 será administrado a cada participante num procedimento especial e sob anestesia, utilizando a fluoroscopia guiada por TC ou a imagem estática de TC para ajudar na visualização da cisterna magna, sob um protocolo clínico dentro do ambiente controlado de um hospital. As instruções detalhadas sobre a administração do ME serão descritas no Manual Intra Cisterna Magna (ICM).</p> <p>O bloco operatório está localizado no piso (-1) do CHUC.</p> <p>O bloco operatório é acessível aos primeiros socorros, ao equipamento básico de suporte de vida e a um desfibrilador. Existe uma equipa de neurologistas, neurocirurgiões e membros da equipa de neurorradiologia disponível 24 horas na unidade de cuidados intensivos, em caso de emergência.</p> <p>Após a administração do ME, o doente será admitido na enfermaria de Neurologia, ou em caso de emergência nos cuidados intensivos, unidade também localizada no 1.º piso do CHUC.</p> <p>Serão colhidas células mononucleares do sangue periférico, sangue, urina e líquido cefalorraquidiano utilizando EPI apropriado, incluindo luvas de proteção, seguindo os procedimentos institucionais aquando da colheita das amostras. Com base no protocolo de estudo, as amostras serão analisadas pelo laboratório hospitalar ou pelos laboratórios centrais aprovados pelo promotor.</p>
Nível de contenção:	Nível 1
Nome e dados de contacto da pessoa responsável¹⁰:	Prof. Doutora Isabel Santana Localizada no serviço de Neurologia, 1.º piso do CHUC

Nome da organização:	Laboratório de Neuroquímica
Morada:	Localizado no 1.º piso do CHUC
Contacto:	Rui Pascoal (Técnico) / Prof. Doutora Isabel Santana
N.º de telefone:	351239400400
Endereço de e-mail:	isabeljsantana@gmail.com; ruipascoal3@gmail.com; rp86209@gmail.com
Atividades planeadas:	<p>Serão colhidas células mononucleares do sangue periférico, amostras de sangue, fezes, urina e líquido cefalorraquidiano dos participantes do estudo de acordo com o protocolo de estudo clínico. Os operadores utilizarão o EPI apropriado, incluindo luvas de proteção, seguindo os procedimentos institucionais, ao recolherem as amostras. Com base no protocolo de estudo, as amostras serão analisadas pelo laboratório hospitalar (ver acima) ou pelos laboratórios centrais aprovados pelo promotor.</p> <p>Os parâmetros laboratoriais padrão listados na tabela abaixo serão realizados pelo laboratório hospitalar local imediatamente após a colheita da amostra de sangue.</p>

	Análise clínica	Paramêtros
	Química sérica	Sódio, potássio, bicarbonato, fosfato, cloreto, cálcio, ureia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina directa, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamyl transferase (GGT), proteína total, glucose, albumina, amilase, ácido úrico, desidrogenase láctica, creatina quinase, triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL).
	Hematologia	Hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, contagem de glóbulos vermelhos, média globular do volume celular, média globular de células da hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem total e diferencial de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, e basófilos).
	Análise da urina	Proteínas, glicose, sangue, leucócitos, e pH (por análise de vareta). A microscopia da urina será realizada se forem observadas anomalias e considerado necessário pelo Investigador / delegado e, em particular, quando a análise da urina for positiva ou fortemente positiva quanto à presença de sangue.
	Coagulação	Contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial ativada e relação normalizada internacional (INR)
	Teste de gravidez	Gonadotropina coriónica humana (HCG) sérica
	Outros	Hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 ou tipo 2 (HTLV) e micobactéria da tuberculose (MTB)
	<p>Outros parâmetros específicos serão analisados por um laboratório central. As amostras dos participantes serão enviadas imediatamente após a colheita. As amostras não devem ser conservadas no centro.</p> <p>Serão seguidos procedimentos institucionais padrão para a colheita e manipulação de amostras biológicas.</p> <p>O pessoal do laboratório tem formação em manipulação de amostras com perigo biológico</p> <p>Não são necessárias precauções adicionais</p> <p>As instruções serão fornecidas num manual de Laboratório de procedimentos do estudo</p>	
	Nível de contenção:	Nível 1
	Nome e dados de contacto da pessoa responsável:	Prof. Doutora Isabel Santana Localizado no 1.º piso do CHUC

⁷ É necessária informação sobre a localização dos laboratórios para os pedidos submetidos na Alemanha, Áustria, Bélgica, Croácia, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Portugal e República Checa. No caso de submissões nestas jurisdições, preencher a tabela relevante para laboratórios que realizam análises

especializadas referidas no protocolo do ensaio clínico apenas; os laboratórios que realizam análises laboratoriais de diagnóstico padrão não precisam de ser listados.

⁸ Esta informação deve ser fornecida para pedidos submetidos na Alemanha, Croácia, Espanha e Irlanda. Esta informação deve ser fornecida para pedidos submetidos na Bélgica, Finlândia e República Checa, a menos que haja uma notificação de utilização confinada que abranja a conservação do medicamento.

⁹ Esta informação deve ser fornecida para pedidos submetidos na Alemanha e Irlanda.

¹⁰ A pessoa responsável é a pessoa responsável pela supervisão e segurança, tal como previsto no Anexo V da Diretiva 2009/41/CE, ou o cientista responsável, tal como previsto no Anexo IIIA da Diretiva 2001/18/CE.

(O requerente deve preencher tantas tabelas quantas forem necessárias)

3.3. Conservação do vetor clínico no centro do estudo.

O requerente deve fornecer informações sobre o local de conservação, as condições de conservação (incluindo restrições de acesso) e a duração máxima de conservação.¹¹

O medicamento será conservado na farmácia, de acordo com as especificações técnicas exigidas, numa câmara frigorífica com fecho de segurança, a que só o pessoal da farmácia incluído no ensaio clínico poderá ter acesso. As instruções serão fornecidas no Manual da Farmácia do estudo.

3.4. Logística para o transporte do vetor clínico no centro.

O requerente deve fornecer informações sobre a logística do transporte interno (ou seja, transferência do vetor clínico do local de conservação para o local de administração e - se aplicável - local onde a dose é preparada). O requerente deve fornecer informações sobre as características dos recipientes utilizados, abordando também os procedimentos de desinfecção aplicados e a rotulagem dos recipientes.

O ME PBFT02 será preparado nos serviços de farmacêuticos do CHUC, no piso (-2). Após a preparação, o ME será transportado para a sala de operações designada para administração localizada no piso (-1) do CHUC.

O transporte será efetuado por um Assistente Operacional ou pelo Coordenador do Estudo utilizando um recipiente para transporte rotulado específico.

3.5. Informação sobre reconstituição, medicamento acabado e administração a doentes.

Reconstituição (se aplicável, resumir as etapas de reconstituição):	<p>O PBFT02 não requer reconstituição; contudo, com base na coorte de dose, o medicamento é adicionalmente diluído utilizando o solvente (ITFFBD02) fornecido ao centro do estudo.</p> <p>ITFFBD02 é uma solução aquosa estéril contendo os mesmos excipientes que o medicamento PBFT02 sem a substância ativa. O ITFFBD02 é fornecido aos centros do estudo para fins de diluição para preparar a dose final de acordo com as orientações do Manual de Farmácia.</p> <p>A solução de dosagem final é preparada de acordo com as instruções do manual da Farmácia sob as condições controladas e de acordo com os procedimentos do centro do estudo, por operadores com formação.</p>
Forma farmacêutica e dosagem:	Solução injetável; $\geq 2,0 \times 10^{13}$ cópias de genoma (GC)/ml em cada frasco para injetáveis do medicamento. Cada frasco para injetáveis contém 0,8 ml (volume extraível).

Modo de administração:	Uma única injeção de um total de 7,5 ml-12,0 ml por doente na ICM.
Informação sobre a dosagem e o calendário de administração (em caso de repetição da dose):	Uma única dose será administrada na ICM do doente de acordo com o protocolo de estudo.
Informação sobre medicação concomitante que pode afetar a extrusão do vetor clínico/riscos ambientais (por exemplo, administração de laxantes, administração de um medicamento que poderia potenciar a atividade de replicação do vetor clínico, administração de um medicamento contendo plasmídeos):	Nenhum

¹¹ No caso de pedidos submetidos na Áustria, Bélgica, Croácia, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Irlanda, Itália, Países Baixos e República Checa, o requerente deve especificar se a dose está a ser preparada na farmácia hospitalar. Se a dose clínica for preparada num local que não seja a farmácia hospitalar, isto deve ser explicado.

3.6 Medidas para impedir a disseminação no ambiente.

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

PBFT02 será fornecido à farmácia do centro em frascos para injetáveis de 2 ml. O farmacêutico ou delegado removerá a embalagem do PBFT02 atribuída ao doente da conservação a ≤ -60 °C e inspecionará para identificar qualquer dano no recipiente secundário. Se os selos invioláveis em qualquer recipiente de plástico estiverem quebrados, os frascos para injetáveis afetados não serão utilizados e serão mantidos a ≤ -60 °C pela farmácia. Dependendo dos procedimentos do hospital, as atividades de preparação da dose serão realizadas na sala de biossegurança na farmácia.

O procedimento de preparação da dose será realizado por 2 (dois) operadores com formação (1 operador estéril, A, e 1 operador não estéril, B).

Cada dose de PBFT02 será preparada e transferida para uma seringa descartável de 10 ml antes de ser doseada. Todas as etapas de preparação devem ser realizadas numa sala de biossegurança utilizando uma técnica asséptica. As práticas apropriadas de contenção e utilização de equipamento de proteção individual serão implementadas de acordo com procedimentos padrão na instituição local para o nível de biossegurança designado para o PBFT02.

Devem ser tomadas precauções para evitar o derrame de PBFT02 durante a preparação e administração para ajudar a garantir que o participante recebe a dose total prescrita, que não há desperdício de medicamento e que não há contaminação devido à libertação de vírus vivos.

b) Equipamento de proteção individual.

O PBFT02 é classificado como grupo de risco I, agentes que não estão associados a doença em seres humanos saudáveis.

Serão utilizadas precauções padrão para os profissionais de saúde que manuseiam fluidos/secreções corporais.

O pessoal treinado responsável pela preparação do ME PBFT02 utilizará equipamento de proteção individual descartável (touca, luvas, máscara, bata, capas de sapatos) seguindo o procedimento institucional.

Não são necessárias outras precauções específicas.

Em caso de contacto acidental do PBFT02 com a pele, olhos ou vestuário, a área afetada será lavada com água abundante, e o pessoal seguirá procedimentos institucionais para a gestão de material com perigo biológico.

- c) Medidas de descontaminação/limpeza após administração ou em caso de derrame acidental (ou seja, medidas de descontaminação/limpeza de materiais, superfícies e áreas potencialmente contaminadas). Além disso, os procedimentos de desinfecção aplicados devem ser justificados, fornecendo provas de que o método escolhido é suficientemente ativo contra o vetor clínico.**

O medicamento é conservado e administrado num ambiente controlado. Considerando o padrão previsível de extrusão viral após a injeção do vetor transgene AAV e as características não replicantes e não infecciosas do vetor, a probabilidade e impacto de uma libertação acidental é considerada negligenciável.

As superfícies onde o ME é manuseado, por exemplo, uma sala de biossegurança II (BSC II), são higienizadas antes e depois da preparação do medicamento com o agente virucida eficaz, como por exemplo, hipoclorito de sódio/lixívia a 10%.

O manuseamento do ME será realizado de acordo com a política/procedimentos hospitalares específicos do centro, incluindo a utilização de EPI e o uso adequado de BSC-II, para evitar a exposição dos profissionais de saúde e do pessoal do centro. No caso de uma exposição acidental, o pessoal exposto será tratado de acordo com o SOP do centro e o incidente será comunicado ao gabinete responsável pela segurança e saúde (Serviço de Saúde Ocupacional) no centro do estudo.

Serão tomadas medidas de contenção adequadas em caso de derrame acidental do ME para minimizar a exposição ambiental. Serão tomadas medidas imediatas para a limpeza e descontaminação seguindo processos institucionais padrão.

- d) Eliminação ou inativação do remanescente do medicamento final após a conclusão do ensaio clínico.**

Qualquer medicamento usado ou não usado será tratado de acordo com os procedimentos do estudo e/ou locais aplicáveis. Existem dois tipos de categorias de eliminação:

a) Eliminação de material usado

Os materiais usados incluem materiais como frascos para injetáveis usados ou outros materiais que possam ter sido contaminados pelo ME.

Todos os materiais, incluindo frascos para injetáveis descongelados (abertos), seringas e agulhas envolvidas na preparação e administração do ME, devem ser eliminados o mais rapidamente possível de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas e a SOP "Política de Destruição de Medicamentos".

Apenas as embalagens vazias dos medicamentos serão mantidas até que a contabilização por parte do Monitor de Ensaio Clínicos designado esteja concluída.

Uma SOP para destruição do material usado por incineração está em vigor na farmácia.

b) Eliminação de frascos para injetáveis não utilizados

Os frascos para injetáveis não utilizados incluem frascos para injetáveis não abertos e congelados.

O ME não utilizado será devolvido sob envio controlado para o local designado de acordo com as instruções do Promotor. A eliminação dos frascos para injetáveis usados e não utilizados será documentada no Registo de Contabilização do Medicamento Experimental. A verificação da eliminação do ME pelo Monitor será realizada através da revisão do registo.

c) Tratamento de resíduos (incluindo também - se aplicável - descontaminação e eliminação de resíduos potencialmente contaminados que se acumulam fora do centro do estudo). Se aplicável, identificar também a empresa responsável pela gestão de resíduos.

Todos os resíduos gerados em qualquer etapa da preparação e manuseamento do ME serão eliminados de acordo com os procedimentos hospitalares do centro do estudo (SOP "Política de Destruição de Medicamentos") e em conformidade com as normas ou leis relativas a risco biológico.

Ver também 3.6 d acima.

e) Recomendações dadas aos participantes do ensaio clínico para impedir a disseminação (se aplicável).

NA

f) Recomendações sobre doação de sangue/células/tecidos/órgãos pelo participante do ensaio clínico.

A fim de excluir o risco, o participante será instruído a não doar sangue durante 90 dias após a conclusão do estudo (ou seja, a consulta de seguimento final).

(i) Outras medidas (se aplicável).

3.7. Colheita de amostras e outras análises de amostras dos participantes do estudo

*Esta secção deve ser preenchida quando são recolhidas amostras de doentes que possam conter OGM no contexto do ensaio clínico e o pedido é submetido às seguintes jurisdições:
Alemanha, Croácia, Espanha, Irlanda, Países Baixos, República Checa*

a) Descrever como as amostras serão manuseadas/conservadas/transportadas.

Na medida em que o manuseamento/conservação e o transporte de amostras são tratados segundo os mesmos procedimentos que o vetor clínico, pode ser feita uma referência cruzada, conforme o caso.

b) Indicar se e em que momento as amostras que podem conter o vetor clínico administrado são colhidas dos participantes do estudo.

c) Se as amostras forem conservadas no centro do estudo, descrever o local e as condições de conservação.

d) Explicar se existe algum teste não rotineiro¹² das amostras e indicar se o vetor clínico é gerado *de novo* durante os testes.

SECÇÃO 4 - OUTROS REQUISITOS DE DADOS

4.1. Planta do(s) centro(s) em causa

Os requerentes devem fornecer uma cópia da planta do centro onde o ensaio clínico tem lugar se o pedido for submetido às seguintes jurisdições: Áustria, Bélgica, Croácia, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália e República Checa.

¹² Os exames habituais dos cuidados de saúde, bem como os exames necessários para o seguimento a longo prazo dos participantes no ensaio clínico, não têm de ser mencionados.

4.2 Outras informações

Submissões na Áustria:

Para além da planta do centro, deve ser fornecida, como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente referidas na Secção 3.6 (d) e (e), uma descrição da localização do autoclave – conforme apropriado.

Submissões na Bélgica:

Para além da planta do centro, deve ser fornecida, como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente referidas na Secção 3.6 (d) e (e), uma descrição da localização do autoclave e da sala de biossegurança – conforme apropriado.

Solicita-se também ao requerente que forneça uma apresentação (tabelar) das salas envolvidas na atividade de CT, indicando para cada uma delas o número da sala, o tipo de manuseamento realizado (por exemplo, conservação, administração do ME, reconstituição do ME) e o nível de confinamento.

Submissões na República Checa:

Para além da planta do centro, deve ser fornecida, como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente referidas na Secção 3.6 (d) e (e), uma descrição da localização do autoclave, conforme apropriado.

Submissões na Dinamarca:

- *O requerente deve explicar se os materiais remanescentes são conservados no centro do estudo e, em caso afirmativo, durante quanto tempo, como parte da informação apresentada na Secção 3(6)(d).*
- *O requerente deve fornecer as seguintes informações sobre a gestão de resíduos na Secção 3(6)(e):*
 - *Se e durante quanto tempo os resíduos serão armazenados (ou a frequência da eliminação de resíduos),*
 - *A localização do armazenamento,*
 - *A logística para o transporte dos resíduos no centro (semelhante ao solicitado para o vetor clínico na secção 3.4) e,*
 - *No caso de descontaminação química, se o desinfetante e método escolhido é suficientemente ativo contra o vetor clínico (semelhante ao da secção 3.6.c)*

Submissões na França:

A planta do centro deve indicar claramente a localização de um PSMII, ou de um dispositivo equivalente.

Submissões na Alemanha:

- *O requerente não é obrigado a fornecer mais informações na Secção 3(6)(c) se confirmar que o desinfetante e o procedimento de descontaminação estão incluídos na lista de desinfetantes e procedimentos de desinfeção atualmente aprovados pelo Instituto Robert Koch ou na lista de desinfetantes VAH (Verbund für Angewandte Hygiene e.V).*

- *O requerente deve explicar se os materiais remanescentes são conservados no centro do estudo e, em caso afirmativo, durante quanto tempo, como parte da informação apresentada na Secção 3(6)(d).*
- *O requerente deve fornecer as seguintes informações sobre a gestão de resíduos na Secção 3(6)(e):*
 - *Se e durante quanto tempo os resíduos serão armazenados (ou a frequência da eliminação de resíduos),*
 - *A localização do armazenamento,*
 - *A logística para o transporte dos resíduos no centro (semelhante ao solicitado para o vetor clínico na secção 3.4) e,*
 - *No caso de descontaminação química, se o desinfetante e método escolhido é suficientemente ativo contra o vetor clínico (semelhante ao da secção 3.6.c)*
- *Se as amostras forem conservadas no centro do estudo, a duração máxima da conservação deve ser indicada na Secção 3.7 (c).*
- *Os requerentes são obrigados a fornecer planos de resposta de emergência.*

Submissões na Irlanda:

- *Para além da planta do centro, deve ser fornecida, como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente referidas na Secção 3.6 (d) e (e), uma descrição da localização do autoclave - conforme apropriado.*
- *Se as amostras forem conservadas no centro do estudo, a duração máxima da conservação deve ser indicada na Secção 3.7 (c).*

Submissões em Itália:

- *Para além da planta do centro, deve ser fornecida, como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente referidas na Secção 3.6 (d) e (e), uma descrição da localização do autoclave – conforme apropriado.*
- *Se o fabricante do vetor clínico estiver localizado em Itália, a autorização emitida para as instalações deve ser declarada na Secção 1.3.*

SECÇÃO 5- AVALIAÇÃO DOS RISCOS AMBIENTAIS

Avaliação dos riscos ambientais específicos

Considerando as características específicas do medicamento experimental (conforme descritas na secção 2 do formulário de pedido), o requerente considera que é aplicável a avaliação dos riscos ambientais específicos prevista na secção 2 das Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vetores clínicos AAV:

Sim

Não

Se a resposta ao acima mencionado for NÃO, devem ser fornecidas as seguintes informações:

- *Para as submissões ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE: é necessária uma avaliação dos riscos ambientais em conformidade com o respetivo Anexo II.*

- *Para submissões ao abrigo da Diretiva 2009/41/CE: uma avaliação dos riscos para a saúde humana e o ambiente, em conformidade com o respetivo artigo 4º.*