

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

MODELO DE RESUMO DE NOTIFICAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DE ORGANISMOS
GENETICAMENTE MODIFICADOS COM EXCEÇÃO DAS PLANTAS SUPERIORES EM
CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11 DA DIRETIVA 2001/18/CE

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

A. Informações gerais

1. Detalhes da notificação

- | | | |
|-----|------------------------------------|---|
| (a) | Estado-Membro da notificação | Portugal |
| (b) | Número da notificação | B/PT/23/02 |
| (c) | Data de confirmação da notificação | 06/03/2023 |
| (d) | Título do projeto | Um estudo adaptativo de fase 3, aleatorizado, em regime aberto, multicêntrico para comparar a eficácia e segurança do axicabtagene ciloleucel versus o tratamento padrão como tratamento de primeira linha em indivíduos com linfoma de grandes células B de alto risco (ZUMA-23) |
| (e) | Período de libertação proposto | Setembro de 2023 a março de 2031 |

2. Notificador

Nome da instituição ou empresa: Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

3. Caracterização do OGM

(a) Indicar se o OGM é um:

- | | |
|----------------|---|
| viroide | (.) |
| vírus ARN | (.) |
| vírus ADN | (.) |
| bactéria | (.) |
| fungo | (.) |
| animal | |
| - mamíferos | (X) Células T autólogas geneticamente modificadas |
| - inseto | (.) |
| - peixe | (.) |
| - outro animal | (.) |

especificar filo, classe Humano

(b) Identidade do OGM (género e espécie)

O KTE-C19 (axicabtagene ciloleucel) consiste em células T humanas autólogas transduzidas com um vetor retroviral incompetente para replicação que codifica um recetor de antigénio quimérico anti-CD19.

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

Sim

4. Está planeada a libertação do mesmo OGM noutras locais da Comunidade (em conformidade com o Artigo 6 (1)) pelo mesmo notificador?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, inserir o(s) código(s) do(s) país(es): AT, DE, FR, IT, NL, ES

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

Sim (X) Não (.)

Se sim:

-	Estado-Membro da notificação	Alemanha
-	Número da notificação	B/DE/17/PEI2927; B/DE/17/PEI3320
-	Estado-Membro da notificação	França
-	Número da notificação	10953953; 9159321
-	Estado-Membro da notificação	Espanha
-	Número da notificação	B/ES/18/01
-	Estado-Membro da notificação	Suécia
-	Número da notificação	B/SE/18/2017-002261-22; B/SE/2015-005010-30

Utilizar os seguintes códigos de país:

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

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

Sim (X) Não (.)

Se sim:

-	País da notificação	Austrália
-	Número da notificação	N/A
-	País da notificação	EUA
-	Número da notificação	N/A
-	País da notificação	Canadá
-	Número da notificação	NSN-19821
-	País da notificação	Suíça
-	Número da notificação	N/A
-	País da notificação	Israel
-	Número da notificação	N/A
-	País da notificação	Brasil
-	Número da notificação	SEI 01245.008746/2022-75; SEI 01245.008748/2022-64

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

Não se prevê um impacto ambiental, dado que a libertação de células T autólogas transduzidas está limitada à administração no doente num contexto hospitalar. De acordo

com a avaliação dos riscos ambientais, o KTE-C19 não chegará ao ambiente em geral. Pode-se concluir que risco global do OGM KTE-C19 e do vetor retroviral PG13-CD19-H3 para as pessoas e para o ambiente é negligenciável.

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

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

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

(selecionar apenas uma opção)

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

2. Nome

- | | |
|--|---------------------|
| (i) ordem e/ou táxon superior (para animais) | <i>Homo sapiens</i> |
| (ii) género | ... |
| (iii) espécie | ... |
| (iv) subespécie | ... |
| (v) estirpe | ... |
| (vi) patovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.) | ... |
| (vii) designação comum | humano |

3. Distribuição geográfica do organismo

(a) Nativo, ou estabelecido de outra forma, no país onde a notificação é feita:

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

(b) Nativo, ou estabelecido de outra forma, noutros países da CE:

(i) Sim (X), as perguntas seguintes não são aplicáveis a humanos

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

- | | |
|---------------|-----|
| Atlântico | (.) |
| Mediterrânico | (.) |
| Boreal | (.) |
| Alpino | (.) |

- Continental (.)
 Macaronésico (.)
- (ii) Não (.)
 (iii) Desconhecido (.)
- (c) É utilizado frequentemente no país onde a notificação é feita?
 Sim (.) Não (.)
- (d) É armazenado frequentemente no país onde a notificação é feita?
 Sim (.) Não (.)

4. Habitat natural do organismo

- (a) Se o organismo é um microrganismo
- água (.)
 solo, vive livremente (.)
 solo em associação com sistemas radiculares de plantas (.)
 solo em associação com sistemas foliares/caulinares de plantas (.)
 outro, especificar ...
- (b) Se o organismo for um animal: habitat natural ou agroecossistema habitual:
 Humano

5. (a) Técnicas de deteção

Técnicas comuns de análise de células sanguíneas

(b) Técnicas de identificação

Técnicas comuns de análise de células sanguíneas

6. O organismo recetor está classificado ao abrigo das regras Comunitárias em vigor para a proteção da saúde humana e/ou do ambiente?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar

...

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim:

(a) para quais dos organismos seguintes: N/A

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

- 11. Modificações genéticas anteriores do organismo recetor ou parental já notificadas para libertação no país onde é feita a notificação (apresentar os números de notificação)**
N/A

C. Informações relativas à modificação genética

1. Tipo de modificação genética

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

2. Resultado pretendido da modificação genética

O KTE-C19 é uma terapia genética na qual as células T autólogas são geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico (CAR) transmembranar anti-CD19 que visa o CD19 na superfície celular das células B malignas. A célula T modificada com CAR é ativada após a ligação ao CD19-alvo, resultando na eliminação da célula maligna do CD19.

3. (a) Foi utilizado algum vetor no processo de modificação?

Sim (X) Não (.)

Em caso negativo, avançar diretamente para a pergunta 5.

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

Sim (X) Não (.)

Em caso negativo, avançar diretamente para a pergunta 5.

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

(a) Tipo de vetor

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

(b) Identidade do vetor

Vetor gama-retroviral de replicação deficiente: vetor baseado em vírus splice-gag das células estaminais de murino (MSGV1) designado por vetor PG13-CD19-H3.

(c) Gama de hospedeiros do vetor

O vetor utilizado é um vetor retroviral híbrido que é composto pelas proteínas acessórias gag-pol do vírus da leucemia murina de Moloney (MoMLV) e o envelope do vírus da leucemia do macaco gibão (GALV), ambos contidos e produzidos na linha celular dos ratos PG13. A

“espinha dorsal” que contém o transgene é o MSGV1, que utiliza as repetições terminais longas (LTR) do vírus das células estaminais de murino (MSCV) e uma região gag alargada e local splice para melhorar a titulação retroviral e a expressão do transgene em vários tipos de células diferentes [{Hughes 2005}](#). Esta “espinha dorsal” é compatível com as proteínas acessórias retrovirais MoMLV. O vetor PG13-CD19-H3 produzido na linha celular PG13 tem uma vasta gama de hospedeiros incluindo as células de rato, hamster, bovinos, gato, cão, macaco e humanas [{Miller 1991}](#)

(d) Presença no vetor de sequências que resultem num fenótipo seleccionável ou identificável

Sim (X) Não (.)

resistência a antibióticos (.)

outro, especificar

O vetor codifica o CAR anti-CD19 que é expresso na superfície membranar das células T transduzidas. A expressão da superfície celular do CAR pode ser detetada através da análise por citometria de fluxo das células T transduzidas, fornecendo assim um fenótipo identificável.

Indicação do gene de resistência a antibióticos que é inserido: N/A

...

(e) Fragmentos constitutivos do vetor

A “espinha dorsal” que contém a sequência CAR é o MSGV1, que utiliza as repetições terminais longas (LTR) do MSCV e uma região gag alargada e local splice para melhorar a titulação retroviral e a expressão do transgene em vários tipos de células diferentes [{Hughes 2005}](#). Apenas as LTR e as sequências contidas entre ambos são integradas no genoma das células T transduzidas sob a forma de provírus. Este provírus contém, assim, uma 5’LTR que funciona como promotor, uma sequência parcial de gag e um sinal de empacotamento, uma sequência CAR e uma 3’LTR.

(f) Método para a introdução do vetor no organismo recetor

(i) transformação (.)

(ii) eletroporação (.)

(iii) macroinjeção (.)

(iv) microinjeção (.)

(v) infeção (.)

(vi) outro, especificar Transdução

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

(i) transformação (.)

(ii) microinjeção (.)

(iii) microencapsulação (.)

(iv) macroinjeção (.)

(v) outro, especificar N/A

6. Composição da inserção

(a) Composição da inserção

O vetor PG13-CD19-H3 codifica o CAR anti-CD19. O processo da transdução com mediação retroviral serve para integrar o gene do CAR no genoma das células T.

O plasmídeo de transferência MSGV1-FMC63-CD28z é uma estrutura projetada que foi utilizada para gerar uma linha celular de expressão que produz constitutivamente o vetor PG13-CD19-H3. É constituído por 5' e 3' LTR que flanqueiam uma sequência parcial de gag, um sinal de empacotamento retroviral e a sequência de ADN que codifica o CAR anti-CD19.

O constituinte CAR anti-CD19 é composto pelos seguintes domínios ligados como uma única molécula quimérica:

um domínio de ligação específico do alvo composto por um fragmento variável de cadeia simples (scFv) derivado de anticorpo específico para o antígeno CD19-alvo expresso na superfície das células B normais e malignas; os domínios de ativação derivados de células T humanas CD3-zeta e CD28; e os domínios transmembranares e de charneira do CD28 humano.

(b) Origem de cada parte constituinte da inserção

A estrutura CAR utilizada para produzir KTE-C19 foi concebida, otimizada e inicialmente testada no Surgery Branch do NCI [{Kochenderfer 2009, Kochenderfer 2010}](#). O fragmento scFv foi derivado da região variável do anticorpo monoclonal anti-CD19 FMC63, que tem origem murina. [{Nicholson 1997}](#). As restantes sequências do CAR, nomeadamente os domínios transmembranares e de charneira, os domínios de sinalização CD3-zeta e CD28, são todos de origem humana, tendo sido clonados a partir de células T humanas. O domínio de sinalização da cadeia CD3-zeta é de origem humana e é essencial para mediar a ativação das células T. O domínio citoplasmático da molécula co-estimulatória CD28 está também incluído, uma vez que os modelos de murino e os estudos clínicos demonstraram a importância da co-estimulação mediada por CD28 para otimizar a sobrevivência, persistência e atividade anti-tumoral das células T com CAR anti-CD19. [{Kowolik 2006}](#). A cadeia CD3-zeta e os fragmentos CD28 foram clonados a partir de células T humanas numa estrutura de cadeia simples quimérica contígua e inseridos no plasmídeo MSGV1.

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

Consultar 6.a. (Composição da inserção) e 6.b. (Origem de cada parte constituinte da inserção).

- De acordo com o ponto 4.e. (Fragmentos constitutivos do vetor), a integrase retroviral medeia a inserção do genoma viral retro-transcrito no genoma hospedeiro através da sua interação com as duas LTR, resultando na integração de ambas as LTR em todas as sequências de nucleótidos observadas entre ambas, incluindo o CAR. Uma das LTR serve como promotor assim que o ADN estiver totalmente incorporado no genoma hospedeiro, conduzindo a expressão do CAR.
- Domínio de ligação do alvo: numa das extremidades do CAR existe um domínio de ligação do alvo de um anticorpo que é específico para o antígeno-alvo CD19 presente na superfície das células B normais e malignas. Este domínio estende-se para fora da célula T projetada para o espaço extracelular, onde pode reconhecer os antígenos-alvo. O domínio de ligação do alvo é composto por um fragmento variável de cadeia simples, ou scFv, derivado de um anticorpo composto por domínios variáveis de cadeias pesadas e

leves unidas por um ligante curto. Isto permite a expressão do CAR como uma proteína de cadeia simples.

- Domínio transmembranar e de charneira: esta porção central do CAR liga o domínio de ligação do alvo scFv aos elementos de ativação no interior da célula. Este domínio transmembranar procede à “ancoragem” do CAR na membrana da célula. Além disso, o domínio transmembranar também pode interagir com outras proteínas transmembranares que reforçam a função do CAR. Na região extracelular do CAR, diretamente adjacente ao domínio transmembranar, existe um domínio de “charneira”. Esta região do CAR proporciona uma flexibilidade estrutural para facilitar a ligação ideal do domínio de ligação do alvo scFv do CAR ao antígeno-alvo na superfície das células cancerígenas.
- Domínios de ativação: no interior da célula T estão localizadas duas regiões do CAR responsáveis por ativar a célula T aquando da ligação à célula-alvo. O elemento CD3-zeta fornece um sinal primário essencial na célula T e o elemento CD28 fornece um sinal co-estimulatório adicional que promove a sobrevivência, persistência e atividade anti-tumoral das células T. Em conjunto, estes sinais desencadeiam a ativação das células T, resultando da proliferação das células T do CAR e eliminação direta das células normais e malignas que expressam o CD19. Além disso, a ativação das células T estimula a secreção local de citocinas e outras moléculas que podem recrutar e ativar células imunitárias anti-tumorais adicionais.

(e) Localização da inserção no organismo hospedeiro

- num plasmídeo livre (.)
- integrada no cromossoma (X)

A integração da inserção ocorre preferencialmente na proximidade dos locais iniciais transcrpcionais [{Aiuti 2007}](#)

- outro, especificar

(f) A inserção contém partes cujos produtos ou funções não sejam conhecidos?

- Sim (.) Não (X)
Se sim, especificar ...

D. Informação sobre o(s) organismo(s) a partir do(s) qual(uais) a inserção é derivada

1. Indicar se é um(a):

- viroide (.)
- vírus ARN (X)
- vírus 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)	Orthoretrovirinae; (subfamília Oncovirinae)
(ii)	família para plantas	...
(iii)	género	Gama-retrovírus
(iv)	espécie	Vírus das células estaminais de murino
(v)	subespécie	Oncovirinae tipo C (subfamília)
(vi)	estirpe	...
(vii)	cultivar/linhagem	...
(viii)	patovar	...
(ix)	designação comum	Gama-retrovírus

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, especificar o seguinte:

(b) para quais dos organismos seguintes:

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

b) as sequências dadas estão de alguma forma envolvidas nas propriedades patogénicas ou nocivas do organismo?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim, facultar a informação relevante ao abrigo do Anexo III A, ponto II(A)(11)(d):

...

4. O organismo dador encontra-se classificado ao abrigo das regras Comunitárias existentes relacionadas com a proteção da saúde humana e do meio ambiente, como a Diretiva 90/679/CEE relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho?

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar ...

5. O organismo dador e o recetor trocam material genético de forma natural?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado

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

(a) o OGM é diferente do recetor no que respeita à capacidade de sobrevivência?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar ...

- (b) **o OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita ao modo e/ou à taxa de reprodução?**

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar: ...

- (c) **O OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita à disseminação?**

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar ...

- (d) **O OGM é de alguma forma diferente do recetor no que respeita à patogenicidade?**

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar ...

2. **Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado**

O CAR é inserido nas células T através da transferência do gene do vetor retroviral. Após a integração, as células T autólogas modificadas pelo gene são geneticamente estáveis.

3. **O OGM é significativamente patogénico ou nocivo de alguma outra forma (incluindo os respetivos produtos extracelulares), seja vivo ou morto?**

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

- a) **para quais dos organismos seguintes? N/A**

seres humanos (.)

animais (.)

plantas (.)

outro ...

- (b) **facultar a informação relevante especificada no Anexo III A, pontos II(A)(11)(d) e II(C)(2)(i)**

O genoma do vetor retroviral de replicação deficiente é integrado como um provírus no genoma das células T. Não é possível reunir quaisquer partículas virais novas na célula hospedeira final devido à ausência nesta forma proviral de todas as proteínas acessórias que conferem a infetividade e o potencial replicativo ao retrovírus. Além disso, o transgene inserido no vetor retroviral não codifica em termos de fatores de patogenicidade, sequências de codificação de citocinas, oncogenes, genes de resistência aos antibióticos ou outras inserções perigosas.

4. **Descrição dos métodos de identificação e deteção**

- (a) **Técnicas utilizadas para detetar o OGM no ambiente**

A expressão do CAR nas células T transduzidas pode ser detetada através de citometria de fluxo.

(b) Técnicas utilizadas para identificar o OGM

O OGM pode ser identificado através da citometria de fluxo. As cópias integradas do vetor retroviral podem ser identificadas nas células T por qPCR.

F. Informações relativas à libertação

1. Objetivo da libertação (incluindo quaisquer potenciais benefícios ambientais significativos que possam ser esperados)

O objetivo da libertação consiste no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário (r/r), linfoma de células B de alto grau (LCBAG), linfoma mediastinal primário de células B (PMBCL) e linfoma folicular (LF).

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

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar...

3. Informações relativas à libertação e à área envolvente

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

O KTE-C19 apenas será fornecido a hospitais e centros associados que estão qualificados de acordo com o programa de distribuição controlada acordado.

(b) Dimensão do centro do estudo (m²): ... m²

(i) local de libertação real (m²): ... m²

(ii) local de libertação mais amplo (m²): ... m²

N/A

(c) Proximidade de biótipos ou áreas protegidas internacionalmente reconhecidos (incluindo reservatórios de água potável) mais passíveis de serem afetados:

N/A

(d) Flora e fauna, incluindo culturas, rebanhos animais e espécies migratórias, que possam potencialmente interagir com o OGM:

N/A

4. Método e quantidade da libertação

(a) Quantidades de OGM a libertar:

Cada saco de perfusão única de KTE-C19 contém uma suspensão de células T com CAR anti-CD19, em aproximadamente 68 ml para uma dose-alvo de $2,0 \times 10^6$ células T com CAR anti-CD19/kg de peso corporal.

O KTE-C19 pode ser administrado a um doente.

(b) Duração da operação:

Prevê-se que o procedimento de administração completo, incluindo a preparação do sistema de perfusão, tenha uma duração inferior a 24 horas.

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

O tratamento com KTE-C19 irá ser realizado em centros hospitalares por profissionais de saúde experientes que receberam formação sobre o manuseamento de células humanas vivas e dotados de um conhecimento suficiente das práticas e políticas institucionais locais relativas à higiene e normas de segurança e em matéria de manuseamento de materiais infecciosos. Os profissionais de saúde irão receber materiais educativos para ficarem familiarizados com as características do produto KTE-C19.

A formação adequada do pessoal em matéria de medidas de biossegurança gerais, assim como a implementação e manutenção de registos de formação sobre este tema são da responsabilidade dos centros hospitalares no âmbito de todos os procedimentos de biossegurança padrão. A Kite irá fornecer informações apropriadas ao médico responsável, sobre o manuseamento e armazenamento seguros

5. Breve descrição das condições ambientais médias (clima, temperatura, etc.)

As salas de tratamento nos hospitais têm de cumprir as condições de higiene obrigatórias para o tratamento de doentes imunocomprometidos.

6. Dados relevantes relativos a libertações anteriores realizadas com o mesmo OGM, caso existam, sobretudo relacionados com os potenciais impactos ambientais e para a saúde humana decorrentes da libertação.

N/A

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) ... Humano
- (ii) família para plantas ...
- (iii) género ...
- (iv) espécie ...
- (v) subespécie ...
- (vi) estirpe ...
- (vii) cultivar/linhagem ...
- (viii) patovar ...
- (ix) designação comum ...

2. Mecanismo e resultado previstos da interação entre os OGM libertados e o organismo-alvo (se aplicável)

O objetivo da administração do produto final KTE-C19 é o tratamento de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário (r/r), linfoma de células B de alto grau (LCBAG), linfoma mediastinal primário de células B (PMBCL) e linfoma folicular (LF). O KTE-C19, uma terapêutica de células T autólogas com CAR direcionadas para o CD19, liga-se às células cancerígenas que apresentam uma expressão de CD19 e às células B normais. Os estudos demonstraram que após o envolvimento das células T com CAR anti-CD19 com as células-alvo que expressam o CD19, o domínio co-estimulatório CD28 e o domínio de sinalização CD3 zeta ativam as cascatas de sinalização a jusante que resultam na ativação das células T, proliferação, aquisição das funções efetoras e secreção das quimiocinas e citocinas

inflamatórias. Esta sequência de eventos resulta na eliminação das células que expressam o CD19.

3. Quaisquer outras interações potencialmente significativas com outros organismos no meio ambiente

Nenhuma prevista.

4. É provável que ocorra seleção pós-libertação, como, por exemplo, aumento da competitividade ou da invasividade do OGM?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Dar detalhes ...

5. Tipos de ecossistemas nos quais o OGM poderia disseminar-se a partir do local de libertação e nos quais poderia estabelecer-se

O habitat previsto do KTE-C19 são os seres humanos. As células humanas não conseguem proliferar-se no ambiente, uma vez que só conseguem sobreviver dentro do corpo humano ou em condições de cultura *in vitro*. As próprias células T dos doentes não são libertadas do doente após a administração de KTE-C19.

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

Não aplicável

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

7. Probabilidade de trocas genéticas in vivo

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

Nenhuma

Para ensaios que incluam doentes VIH positivos, ter em atenção que, uma vez que a licença comercial permite o tratamento de doentes VIH positivos conforme o critério do médico, o Promotor considera que a avaliação dos riscos ambientais da autorização de introdução no mercado já cobre adequadamente o risco global do axicabtagene ciloleucel utilizado no ensaio clínico atual. Não se justificam quaisquer medidas adicionais de minimização dos riscos. O ensaio clínico apresenta o mesmo nível de risco que a utilização do produto comercializado Yescarta, e este risco é considerado como sendo negligenciável para ambos.

- (b) de outros organismos para o OGM:

- Nenhum
(c) consequências prováveis da transferência genética:
N/A

8. Indicar referências de resultados relevantes (se disponíveis) de estudos de comportamento e de características do OGM e do respetivo impacto ecológico, realizados em ambientes naturais estimulados (por ex., microcosmos, etc.):
N/A

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

H. Informações relativas à monitorização

1. Métodos para a monitorização dos OGM

Os doentes devem ser monitorizados diariamente, durante os primeiros 10 dias após a perfusão, para observar quaisquer sinais e sintomas de uma potencial SLC, reações adversas neurológicas/síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) e outras toxicidades. Após os primeiros 10 dias a seguir à perfusão, a monitorização do doente deve ser realizada conforme o critério do médico. Os doentes devem receber instruções para permanecerem nas proximidades de uma instituição clínica qualificada durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

A monitorização após a introdução no mercado do KTE-C19 será realizada no contexto do programa de farmacovigilância de rotina do plano de gestão do risco do KTE-C19.

A utilização de KTE-C19 está restringida à aplicação intravenosa a um número relativamente limitado de doentes. Tendo em conta as condições-tipo de utilização controlada e confinada segundo as quais ocorre a administração do produto, não se prevê que ocorra qualquer libertação deliberada intencional deste produto para o ambiente. Conclui-se que o risco global de KTE-C19 para o ambiente é negligenciável. Por essa razão, não é fornecido um plano de monitorização ambiental de acordo com Decisão do Conselho 2002/811/CE.

2. Métodos para a monitorização dos efeitos no ecossistema
N/A

3. Métodos para a deteção da transferência do material genético doado do OGM para outros organismos
N/A

4. Dimensão da área de monitorização (m²)
N/A

5. Duração da monitorização
Consultar a resposta fornecida em H.1.

6. Frequência da monitorização

Consultar a resposta fornecida em H.1.

I. Informações sobre o tratamento pós-libertação e o tratamento de resíduos

1. Tratamento do local pós-libertação

Todo o equipamento não descartável será limpo de acordo com as diretrizes locais de biossegurança. O quarto do doente será limpo e desinfetado de acordo com os procedimentos de limpeza e desinfecção de rotina como, por exemplo, com uma solução de peróxido de hidrogénio ou qualquer outro método indicado para desinfecção.

2. Tratamento pós-libertação dos OGM

Nenhum

3 (a) Tipo e quantidade de resíduos gerados

Sacos vazios e os componentes utilizados do sistema de administração (por exemplo, tuboguia, cânula, agulhas de injeção e seringas), gazes, equipamento de proteção individual (por exemplo, luvas, etc.) e os componentes utilizados para a colheita de amostras de fluidos corporais após a administração.

3 (b) Tratamento de resíduos

Uma vez que este medicamento será administrado por profissionais de saúde qualificados, estes são responsáveis por assegurar a eliminação do produto não utilizado e de todo o material que tenha estado em contacto com o KTE-C19 (resíduos sólidos e líquidos), que, por sua vez, devem ser eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as diretrizes locais de biossegurança.

Depois do KTE-C19 ter sido administrado ao doente, os sacos vazios e os componentes utilizados do sistema de administração ou quaisquer outros componentes que tenham estado em contacto com o produto antes e durante a administração, serão eliminados segundo as diretrizes locais de biossegurança conforme os procedimentos hospitalares padrão. Estes componentes não contêm partículas virais e quaisquer células geneticamente modificadas presentes nas amostras não representam uma preocupação específica em termos de segurança.

As células T modificadas de um doente não são libertadas através da saliva, urina ou fezes para o ambiente, incluindo águas residuais, pelo que não são obrigatórias quaisquer precauções adicionais.

J. Informações sobre planos de emergência

1. Métodos e procedimentos para o controlo da disseminação dos OGM em caso de disseminação inesperada

Existe um risco negligenciável de perigo ambiental para saúde em caso de acidente como, por exemplo, um derrame. Os profissionais de saúde estão incumbidos de tomar as precauções apropriadas (usar luvas e óculos) aquando do manuseamento de KTE-C19 para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Tanto as células T como quaisquer potenciais partículas residuais do vetor retroviral no KTE-C19 são sensíveis aos métodos comuns de inativação aplicados aos agentes microbianos e a

diversos desinfetantes virucidas, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, glutaraldeído a 2%, formaldeído e etanol. O calor (>50 °C durante 1 minuto), a radiação UV e pH baixo e alto são também virucidas. O KTE-C19 será rapidamente destruído através de métodos padrão de desinfecção ou soluções de limpeza domésticas (por exemplo, soluções de limpeza contendo álcool, lixívia, sabão).

Em caso de derrame, devem ser seguidas as diretrizes locais de biossegurança para a limpeza e desinfecção.

2. Métodos para remoção do(s) OGM(s) das áreas potencialmente afetadas

Segundo as diretrizes locais de biossegurança conforme os procedimentos hospitalares padrão.

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

N/A

4. Planos para proteger a saúde humana e o ambiente no caso da ocorrência de efeitos indesejáveis

Uma vez que este medicamento será administrado por profissionais qualificados, estes são responsáveis pela eliminação correta do produto, caso não tenha sido administrado ao doente. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente. As diretrizes locais de biossegurança devem ser seguidas para o medicamento não utilizado ou resíduos. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

REFERÊNCIAS

- Aiuti A, Cassani B, Andolfi G, Mirole M, Biasco L, Recchia A, et al. Multilineage hematopoietic reconstitution without clonal selection in ADA-SCID patients treated with stem cell gene therapy. *J Clin Invest* 2007;117 (8):2233-40.
- Hughes MS, Yu YYL, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y, et al. Transfer of a TCR Gene Derived from a Patient with a Marked Antitumor Response Conveys Highly Active T-Cell Effector Functions. *Human Gene Therapy* 2005;16 (4):457-72.
- Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, Xu H, Black MA, Morgan RA, et al. Construction and Preclinical Evaluation of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J Immunother* 2009;32 (7):689-702.
- Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010;116 (20):4099-102.
- Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, Pfeiffer T, Olivares S, Gonzalez N, et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer Res* 2006;66 (22):10995-1004.
- Miller AD, Garcia JV, von Suhr N, Lynch CM, Wilson C, Eiden MV. Construction and properties of retrovirus packaging cells based on gibbon ape leukemia virus. *Journal of Virology* 1991;65 (5):2220-4.
- Nicholson IC, Lenton KA, Little DJ, Decorso T, Lee FT, Scott AM, et al. Construction and characterisation of a functional CD19 specific single chain Fv fragment for immunotherapy of B lineage leukaemia and lymphoma. *Mol Immunol* 1997;34 (16-17):1157-65.