

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

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

A. Informações gerais

1. Detalhes da notificação
 - (a) Estado-membro da notificação PORTUGAL
 - (b) Número de notificação B/PT/21/01
 - (c) Data de confirmação da notificação
 - (d) Título do projeto: Estudo para comparar a terapêutica de VRd seguida de ciltacabtagene autoleucel versus a terapêutica de VRd seguida de Rd em indivíduos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para quem o transplante de células estaminais hematopoiéticas não esteja planeado como terapêutica inicial.
 - (e) Período de libertação proposto: 1 de janeiro de 2022 a 16 de agosto de 2023
2. Notificante: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, B-2340, Bélgica
3. Caracterização do OGM
 - (a) Indicar se o OGM é um:
 - viroide (.)
 - vírus de ARN (.)
 - vírus de ADN (.)
 - bactéria (.)
 - fungo (.)
 - animal
 - mamíferos (X) Células T autólogas geneticamente modificadas
 - inseto (.)
 - peixe (.)
 - outro animal (.)

especificar filo, classe Células T humanas

(b) Identidade do OGM (género e espécie)

O OGM, designado por JNJ-68284528, consiste em células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antígeno quimérico (CAR) sintético. O CAR reconhece o antígeno de maturação das células B (BCMA) do marcador de superfície celular.

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

As células T humanas parentais são inerentemente estáveis do ponto de vista genético.

O CAR é introduzido nas células T através da transferência do gene lentiviral. O material genético inserido é integrado de forma estável e não é capaz de se replicar. Após a integração do transgene LCAR2SIN_KAN no genoma hospedeiro, o gene permanece no genoma e é transmitido à prole das células quando estas se dividem.

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

Sim (X) Não ()

Se sim, inserir o(s) código(s) de país AT, BE, DE, DK, FI, FR, GB, GR, IT, NL, NO, PT, SE

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

Sim (X) Não (.)

Se sim:

- Estado-membro da notificação NL, ES, DE

- Número de notificação

ES: B/ES/19/16, B/ES/19/25, B/ES/18/32

NL: B/NL/19/002, B/NL/19/011, B/NL/19/012, B/NL/19/014

DE: B/DE/20/PEI3934

Utilize os seguintes códigos de país:

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

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

Sim (X) Não (.)

Se sim:

EUA, Canadá

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

JNJ-68284528 consiste em células T autólogas geneticamente modificadas utilizando o lentivector LCAR2SIN_KAN autoinativante para expressar um CAR sintético. As células CAR-T foram concebidas para tratar indivíduos com mieloma múltiplo recidivante ou refratário. O antígeno alvo do recetor é o antígeno de maturação das células B (BCMA), que é especificamente expresso em plasmócitos malignos.

Este OGM é composto por células T autólogas *ex vivo* transduzidas, preparadas em instalações que cumprem os princípios das Boas Práticas de Fabrico (BPF).

A libertação das células T autólogas transduzidas limita-se à administração em doentes individuais num ambiente hospitalar. Não se prevê um impacto ambiental, dado que o OGM tem uma viabilidade limitada fora do doente. De acordo com a avaliação de riscos ambientais, o OGM não chegará ao ambiente em geral. Além disso, dado que não se prevê a libertação no ambiente através da urina ou das fezes dos indivíduos¹, não existe probabilidade de exposição para nenhuma espécie vegetal ou animal.

As células T são altamente lábeis e não sobrevivem em superfícies ambientais. O promotor é responsável pela gestão dos cuidados de saúde/procedimentos de segurança biológica e a equipa tem formação na gestão dos doentes e no manuseamento seguro de OGM, reduzindo assim o risco de exposição biologicamente perigosa. Será utilizado equipamento de proteção individual para evitar a exposição a JNJ-68284528 da equipa médica envolvida na administração do produto. Os centros são responsáveis pela execução dos procedimentos indicados pelo promotor. Em geral, o risco do lentivector do CAR modificado e/ou LCAR2SIN_KAN (replicação incompetente), concebido como medicamento experimental personalizado, combinado com as medidas de controlo, representa riscos extremamente baixos para outros seres humanos e o ambiente. Como tal, o potencial de risco ambiental é considerado insignificante.

¹Reuter JD, Fang X, Ly CS, Suter KK, Gibbs D. *Assessment of Hazard Risk Associated with the Intravenous Use of Viral Vectors in Rodents. Comparative Medicine. 2012;62(5):361-370.*

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

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

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

viroide (.)

vírus de ARN (.)

vírus de 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)
- (ii) género Homo
- (iii) espécie Homo sapiens
- (iv) subespécie ...
- (v) estirpe
- (vi) patovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.) ...
- (vii) nome comum Humano

3. Distribuição geográfica do organismo

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

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

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

(i) Sim (X) (os pontos seguintes não são aplicáveis a células humanas)

Não (.)

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

Atlântico

Mediterrânico

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésio

- (c) É frequentemente utilizado no país onde a notificação é feita?
Sim (.) Não () não aplicável a células humanas
- (d) É frequentemente mantido no país onde a notificação é feita?
Sim (.) Não () não aplicável a células humanas

4. Habitat natural do organismo

- (a) Se o organismo for um microrganismo:

água (.)
solo, autónomo (.)
solo, associado a sistemas de raízes de plantas (.)
associado a sistemas de folhas/hastes de plantas (.)
outro, especificar

- (b) Se o organismo for um animal: habitat natural ou agroecossistema habitual: Humano

5. (a) Técnicas de deteção

Estão em vigor procedimentos de teste de CQ para confirmar as características do material de aférese dos doentes.

A citometria de fluxo e as análises de qPCR do medicamento CAR-T e de amostras de sangue dos doentes serão igualmente utilizadas para medir as células T geneticamente modificadas.

- (b) Técnicas de identificação

Estão em vigor procedimentos de teste de CQ para confirmar as características do material de aférese dos doentes.

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

Sim (.) Não (X)

O organismo recetor é o *Homo sapiens*.

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Se sim:

(a) para qual dos seguintes organismos:

seres humanos (.)

animais (.)

plantas (.)

outro (.)

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

O material de origem da aférese sanguínea autóloga é controlado quanto a doenças infecciosas, conforme aplicável de acordo com os regulamentos locais. No mínimo, os doentes serão testados quanto a evidências de infecção ativa grave de ordem viral, bacteriana ou fúngica sistêmica não controlada, de acordo com o protocolo do ensaio clínico.

As células T não conseguem sobreviver fora do doente do qual derivam. As células não persistem nem se replicam no ambiente.

8. Informações relativa à reprodução – Não aplicável para células T humanas

(a) Tempo de geração nos ecossistemas naturais:

Não aplicável

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

Não aplicável

(c) Modo de reprodução: Sexuada ... Assexuada ...

Não aplicável

(d) Fatores que afetam a reprodução:

Não aplicável

9. Capacidade de sobrevivência

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

Não aplicável para células T humanas

(i) endosporos (.)

(ii) quistos (.)

(iii) esclerócios (.)

- (iv) esporos assexuados (fungos) (.)
- (v) esporos sexuados (fungos) (.)
- (vi) ovos (.)
- (vii) pupas (.)
- (viii) larvas (.)
- (ix) outro, especificar N/A

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

A sobrevivência das células sanguíneas humanas requer uma combinação complexa de meios especiais, temperatura e CO₂. As condições ambientais fora do hospedeiro são substancialmente diferentes e não são adequadas à sua sobrevivência (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas).

10. (a) Modos de disseminação

As células T humanas só podem ser transmitidas entre indivíduos através de injeção. Não se prevê qualquer disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via natural de entrada no corpo.

(b) Fatores que afetam a disseminação

O sistema imunitário de outras pessoas que não o dador elimina as células sanguíneas.

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

Nenhuma

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) outros, especificar ...

2. Resultado pretendido da modificação genética

As células T autólogas são geneticamente modificadas para expressarem CAR direcionados contra as células malignas que expressam BCMA. Esta modificação genética induz a ativação de células CAR-T e a destruição de células BCMA-positivas.

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

Sim (X) Não (.)

Se não, avançar diretamente para a pergunta 5.

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

Sim (X) Não (.)

Se não, avançar diretamente para a pergunta 5.

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

(a) Tipo de vetor

plasmídeo (.)

bacteriófago (.)

vírus (X)

cosmídeo (.)

elemento transponível (.)

outro, especificar ...

(b) Identidade do vetor

É utilizado um vetor pseudotipado de VSV-G lentiviral autoinativante (SIN) para a modificação genética. Embora os plasmídeos lentivirais sejam concebidos com base no VIH-1, o lentivector é preparado por transfeção transitória de células HEK-293 e é incompetente para replicação.

(c) Alcance de hospedeiros do vetor

VSV-G pseudotipado e, como tal, capaz de transduzir várias células humanas e animais não divisíveis.

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

Sim (X) Não (.)

resistência aos antibióticos (Não)

outro, especificar: As células CAR-T são identificadas por citometria de fluxo para a expressão da proteína CAR e por qPCR para detetar o transgene do CAR.

(e) Fragmentos constituintes do vetor

O lentivector é preparado por transfeção transitória de células HEK-293 com um plasmídeo vetor autoinativante e plasmídeos portadores dos genes Env, Gag/Pol e Rev.

O lentivector LCAR2SIN_KAN codifica um CAR que é composto pelo péptido sinal (SP) CD8 α humano, domínios direcionados contra o BCMA, domínios de dobradiça e transmembranar (TM) CD8 α , domínio citoplasmático CD137 humano e domínio citoplasmático CD3 ζ humano. A expressão de LCAR2SIN_KAN é acionada/controlada por um promotor do hEF1 α humano.

(f) Método de introdução do vetor no organismo recetor

(i) transformação (.)

(ii) eletroporação (.)

(iii) macroinjeção (.)

(iv) microinjeção (.)

(v) infeção (.)

(vi) outro, especificar Transdução *ex vivo* de células T autólogas.

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 ...

6. Composição da inserção

(a) Composição da inserção

Ver abaixo em 6(c)

(b) Fonte de cada parte constituinte da inserção

Ver abaixo em 6(c)

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

O lentivector LCAR2SIN_KAN é um vetor de expressão lentiviral baseado no VIH-1 que é acionado por um promotor do RSV. O transgene é acionado por um promotor

do EF1- α humano. O vetor contém todos os elementos de processamento viral necessários para a produção de lentivírus incompetente para replicação, bem como elementos para melhorar a titulação viral, a expressão transgênica e a função global do vetor.

O CAR foi composto pelo péptido sinal CD8 α (CD8 α SP) humano com codões otimizados, o domínio de ligação do BCMA com codões otimizados (composto por 2 VHH [anticorpos de domínio único] diferentes), o domínio de dobradiça CD8 α humano, o domínio transmembranar CD8 α humano, o domínio citoplasmático CD137 (ou 4-1BB) e o domínio citoplasmático CD3 ζ . A tabela seguinte indica a composição da inserção e a respetiva função.

Elemento do CAR	Função
CD8 α SP	Péptido sinal
Domínio direcionado contra o BCMA	Gene terapêutico
Domínio de dobradiça de CD8 α Domínio transmembranar de CD8 α	Assegurar a conformação correta do recetor de células T
Domínio citoplasmático de CD137 Domínio citoplasmático de CD3 ζ	Assegurar a função correta do recetor de células T

(e) Localização da inserção no organismo hospedeiro

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

(f) A inserção contém partes cujo produto ou função seja desconhecido?

Sim Não

Se sim, especificar ...

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

1. Indicar se é um:

- viroide
- vírus de ARN
- vírus de ADN

bactéria (.)

fungo (.)

animal

- mamíferos (.)

- inseto (.)

- peixe (.)

- outro animal (.)

(especificar filo, classe) ...

outro, especificar:

2. Nome completo

(i) ordem e/ou táxon superior (para animais)	Vírus
(ii) nome da família para plantas	Retroviridae
(iii) género	Lentivírus
(iv) espécie	Vírus da imunodeficiência humana 1
(v) subespécie	...
(vi) estirpe	...
(vii) cultivar/linhagem	...
(viii) patovar	...
(ix) nome comum	VIH-1

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

Sim (X) Não (.) Desconhecido (.)

Se sim, especificar o seguinte:

(a) para qual dos seguintes organismos:

seres humanos (X)

animais (.)

plantas (.)

outro ...

- (b) as sequências doadas estão de alguma forma envolvidas nas propriedades patogénicas ou nocivas do organismo

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

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

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

Sim (X) Não (.)

Se sim, especificar

O VIH-1 de tipo selvagem está classificado como um agente biológico do grupo 3 de acordo com a classificação da Comunidade Económica Europeia relativamente à proteção dos trabalhadores com agentes biológicos (Diretiva n.º 2000/54/CE). A designação do grupo 3 aplica-se aos agentes (1) que causam doença grave em seres humanos e apresentam um perigo grave, (2) que podem apresentar um risco de propagação para a comunidade, mas (3) está geralmente disponível uma profilaxia ou tratamento eficaz. Embora os plasmídeos lentivirais sejam designados com base no VIH-1, o lentivector é deficiente em termos de replicação.

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 como resultado da modificação genética

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar:

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar:

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar:

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Especificar :

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

O CAR é introduzido nas células T através da transferência do gene lentiviral. O material genético inserido é integrado de forma estável e não é capaz de se replicar. Após a integração do vetor LCAR2SIN_KAN no genoma hospedeiro, o vetor permanece no genoma e é transmitido à prole das células quando se dividem.

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

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

- (a) para qual dos seguintes organismos?

seres humanos (.)

animais (.)

plantas (.)

outro ...

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

Não aplicável para células T humanas. O lentivector é deficiente em termos de replicação. Os transgenes inseridos no lentivector não codificam para fatores de patogenicidade, sequências codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistência a antibióticos ou outras inserções perigosas.

4. Descrição dos métodos de identificação e deteção

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

As células transduzidas com o lentivector não são libertadas no ambiente e não são estáveis em condições ambientais não controladas. Tanto a citometria de fluxo como os métodos de qPCR são utilizados na análise do medicamento e de amostras de sangue dos doentes.

- (b) Técnicas utilizadas para identificar o OGM

A integração do transgene nas células transduzidas é confirmada através de qPCR multiplex.

A expressão do transgene nas células transduzidas é caracterizada através de citometria de fluxo. O método de fluxo consiste num ensaio ortogonal para demonstrar que a integração do transgene está associada à expressão da proteína CAR devidamente dobrada na superfície celular.

F. Informações relativas à libertação

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

O OGM será administrado por via intravenosa aos indivíduos inscritos nos estudos clínicos com vista ao tratamento de mieloma múltiplo recidivante ou refratário.

O medicamento será fabricado nos EUA.

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

Sim (.) Não (X)

Se sim, especificar:

O OGM final não é libertado no ambiente; é administrado em condições altamente controladas, num número limitado de doentes, em centros de estudo clínico autorizados definidos (hospitais).

3. Informações sobre a libertação e a área circundante

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

Os seguintes centros participam no estudo em Portugal:

1. **Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE.** Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal.
2. **Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.** Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal.
3. **Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE.** Rua Prof. Lima Basto 1099-023, Lisboa, Portugal.

A localização dos centros de ensaio clínico é conhecida e o OGM será administrado em condições controladas nos centros clínicos. As células transduzidas serão perfundidas num doente numa área restrita e controlada.

(b) Tamanho do local (m²): Não aplicável. O medicamento é administrado a um doente por perfusão intravenosa num ambiente clínico hospitalar. Não se prevê a libertação do OGM no ambiente.

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

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

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

Não será afetado nenhum local de interesse ambiental fora da sala do hospital. As medidas de contenção durante a preparação e administração de JNJ-68284528 aos doentes excluirão a libertação no ambiente. Será utilizado equipamento de proteção individual para evitar a exposição a JNJ-68284528 da equipa médica envolvida na administração do produto.

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

Não aplicável.

4. Método e quantidade de libertação

(a) Quantidades de OGM a libertar:

JNJ-68284528 é administrado como uma perfusão intravenosa. A dose alvo máxima que um doente poderá receber é de $2,25 \times 10^6$ de CAR + células T viáveis/kg. Os indivíduos poderão ser considerados para novo tratamento com JNJ-68284528 com o mesmo intervalo de doses que lhes foi inicialmente atribuído ou com uma dose gradualmente diminuída caso o protocolo exija a diminuição gradual da dose.

(b) Duração da operação:

JNJ-68284528 será administrado a um doente após o tratamento de quimioterapia pré-condicionamento. O tempo total de administração do OGM será de até 90 minutos para a perfusão.

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

JNJ-68284528 será administrado em condições controladas padrão no centro clínico.

Os centros receberão uma Ficha de dados de segurança relativa a instruções de manuseamento seguro de JNJ-68284528, medidas em caso de derrames acidentais, equipamento de proteção individual, primeiros socorros, descontaminação e eliminação. Estas medidas estão em vigor a fim de evitar qualquer libertação de JNJ-68284528 no ambiente.

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

Não aplicável

6. Dados relevantes sobre libertações anteriores levadas a cabo com o mesmo OGM, caso existam, especialmente relativos aos potenciais impactos ambientais e na saúde humana decorrentes da libertação.

Não estão disponíveis dados de libertações anteriores para este OGM específico.

G. Interações do OGM com o ambiente e potencial impacto no ambiente, se significativamente diferente do organismo recetor ou parental

Esta secção não é aplicável. O organismo alvo é o recetor. As células T autólogas transduzidas não são libertadas no ambiente.

1. Nome do organismo alvo (se aplicável)

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

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

Prevê-se que o OGM tenha um efeito terapêutico em doentes com mieloma múltiplo com expressão do antigénio de maturação das células B (BCMA).

As células T não conseguem propagar-se em qualquer ecossistema natural, uma vez que só conseguem proliferar em condições de cultura específicas ou em doentes perfundidos.

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

Nenhuma prevista.

O lentivector utilizado na produção de JNJ-68284528 tem na sua conceção elementos que limitam o risco potencial de geração de lentivírus competentes para replicação (RCL). Além disso, as células T transduzidas são altamente lábeis em superfícies ambientais e têm uma sobrevivência muito limitada fora do corpo humano. Como tal, não se prevêem efeitos indesejáveis.

4. É provável que ocorra uma seleção pós-libertação, tal como o aumento da competitividade ou o aumento da capacidade invasiva do OGM?

Sim (.) Não (X) Desconhecido (.)

Indicar detalhes:

5. Tipos de ecossistemas para os quais o OGM possa ser disseminado desde o local de libertação e nos quais possa estabelecer-se

Nenhum, exceto os doentes específicos que recebam JNJ-68284528. A exposição requer a injeção direta de JNJ-68284528. JNJ-68284528 é altamente lábil em superfícies ambientais e tem uma sobrevivência muito limitada fora do corpo humano.

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

Não aplicável

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

7. Probabilidade de troca genético in vivo

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

Altamente improvável

- (b) de outros organismos para o OGM:

Altamente improvável

- (c) consequências prováveis da transferência de genes:

Altamente improvável

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

Não foram realizados estudos sobre os comportamentos e as características do OGM e o respetivo impacto ecológico em ambientes naturais estimulados.

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

Não aplicável.

H. Informações relativas à monitorização

1. Métodos de monitorização dos OGM

A monitorização dos doentes incluirá a monitorização imunológica multiparamétrica das células através de citometria de fluxo. As células T positivas para OGM serão identificadas por PCR quantitativa. Os doentes continuarão a ser acompanhados a intervalos regulares pós-perfusão de acordo com as orientações da autoridade de saúde, conforme definido no protocolo de tratamento.

2. Métodos de monitorização dos efeitos no ecossistema

Não aplicável.

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

Não aplicável.

4. Tamanho da área de monitorização (m²)

Não aplicável. O lentivector e o medicamento não são libertados no ambiente.

5. Duração da monitorização

De acordo com o protocolo clínico, os indivíduos serão monitorizados de perto para avaliação da segurança e da doença durante o período pós-perfusão (Dia 1 ao Dia 100).

O acompanhamento pós-tratamento inicia-se quando o acompanhamento pós-perfusão estiver concluído (no Dia 100) e dura até ao fim do estudo. Na fase de acompanhamento pós-tratamento, os indivíduos continuarão a ser monitorizados quanto à eficácia até à confirmação de PD, morte ou retirada do consentimento.

6. Frequência da monitorização

Após a conclusão do estudo, a avaliação de RCL e segundas malignidades primárias será recolhida anualmente até 15 anos após a dosagem com JNJ-68284528 num estudo de acompanhamento.

I. Informações sobre pós-libertação e tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-libertação do local

JNJ-68284528 não será libertado no ambiente.

O investigador é responsável pelas instruções e pela formação da equipa do centro. As pessoas envolvidas no ensaio clínico receberão formação acerca dos procedimentos e medidas a tomar em caso de propagação/libertação acidental inesperada, respetivamente. Além disso, o centro/local de administração dos OGM será limpo de acordo com métodos de limpeza padrão relativos ao manuseamento de materiais biologicamente perigosos, complementados pela ficha de dados de segurança da empresa.

Medidas de descontaminação/limpeza após a administração:

Serão utilizados métodos e detergentes desinfetantes validados adequados para a descontaminação e desinfeção, de acordo com os regulamentos institucionais locais e desenvolvidos de acordo com as políticas/leis nacionais.

2. Tratamento pós-libertação dos OGM

JNJ-68284528 não deve ser libertado no ambiente.

Todos os resíduos médicos, bem como qualquer material que tenha entrado em contacto com o medicamento experimental, serão inativados ou destruídos de acordo com os procedimentos do centro, complementados pela ficha de dados de segurança da empresa. Os resíduos médicos devem ser descontaminados e enviados para eliminação fora do centro. O tratamento de resíduos é descrito na secção 3(b).

As células dos doentes modificadas ex vivo não são libertadas no ambiente através dos excrementos. Não são tomadas precauções adicionais.

3. (a) Tipo e quantidade de resíduos produzidos

O tipo e a quantidade de resíduos são semelhantes aos previstos durante uma transfusão de sangue. Os resíduos são principalmente compostos pelo recipiente de OGM (recipiente de criarmazenamento), linha de perfusão, cateter de perfusão, adesivos secos, luvas e vestuário descartável. Prevê-se que a quantidade total estimada de resíduos seja mínima.

(b) Tratamento de resíduos

Para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas, todos os resíduos descartáveis que tenham estado em contacto com o OGM durante a preparação e administração, bem como os resíduos de colheita e processamento de amostras, serão eliminados como resíduos hospitalares potencialmente infecciosos específicos num recipiente de resíduos biologicamente perigosos devidamente identificado e de acordo com as diretrizes locais em matéria de biossegurança. Os materiais não descartáveis são desinfetados com detergentes desinfetantes validados adequados ou em autoclave.

J. Informações sobre planos de resposta de emergência

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

O risco de disseminação após uma propagação inesperada é considerado muito baixo, uma vez que o OGM não consegue sobreviver fora do corpo humano. A aplicação do OGM nos doentes será realizada em áreas adequadas e confinadas dentro do respetivo centro clínico. As picadas acidentais de agulhas contaminadas com OGM induzirão uma resposta autoimune na pessoa afetada, em que OGM é eliminado, o que impede uma maior propagação do OGM. As instruções de transporte, manuseamento e eliminação relativamente ao material do ensaio clínico estão definidas num documento separado. As pessoas envolvidas no ensaio clínico receberão formação acerca dos procedimentos e medidas a tomar em caso de propagação/libertação acidental inesperada, respetivamente.

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

Ver resposta a J.1

3. Métodos de eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc. que possam ser expostos durante ou após a propagação

Não aplicável

4. Planos de proteção da saúde humana e do ambiente em caso de efeito indesejável

Os doentes tratados com o OGM no ambiente de ensaio clínico autorizado serão monitorizados regularmente. O pessoal que manuseia o medicamento experimental tem de seguir as instruções de manuseamento e as medidas de proteção estipuladas nas instruções escritas do Ensaio clínico, além de seguir as normas hospitalares (por exemplo, necessidade de usar vestuário específico, luvas ou máscara cirúrgica, seguir os procedimentos padrão de desinfeção).