

		Número notificação	B/PT/25/02
		Data entrada	12/06/2025
		Data da autorização	
Taxa aplicável	Valor (euros)	Data emissão	Data pagamento
<i>(a preencher pela Agência Portuguesa do Ambiente)</i>			

**Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas
Libertação Deliberada no Ambiente de OGM não plantas – Ensaio clínico com OGM**

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

I) Identificação do notificador

Nome do notificador: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

NIPC: 500 048 193

Endereço: Estrada Nacional N.º 9, KM17. Terrugem, Sintra. 2709-504 Portugal

Nome da pessoa responsável: PPD

Telefone: PPD

Endereço eletrónico: PPD

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

Nome do promotor: Celgene Corporation

NIPC:

Endereço: Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ, USA 08543

Nome da pessoa responsável: PPD

Telefone: PPD

Endereço eletrónico: PPD

III) Informação geral sobre o ensaio clínico

Número EudraCT (quando disponível)	2024-519278-37
Número de referência da notificação de libertação deliberada (quando disponível e aplicável)	N/A
Título do ensaio clínico	Estudo de fase II, multicêntrico, aberto, do CC-97540 (BMS-986353), células T com recetor antigénico quimérico (CAR) NEX-T visando a CD19 em participantes com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo (incluindo nefrite lúpica) com resposta insuficiente a glucocorticoides e pelo menos 2 imunossuppressores (Breakfree-SLE).
Nome do investigador principal	PPD
Objetivo do estudo	Avaliar a eficácia e a segurança do CC-97540 em participantes com LES ativo, incluindo NL, com resposta inadequada a glucocorticoides e a, pelo menos, 2 imunossuppressores
Data prevista de início e fim do ensaio	Início: Primeiro doente, primeira visita (FPFV) previsto para: 31 de julho de 2025 Fim: Último doente, última visita (LPLV) previsto para: 15 de junho de 2032
Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo	Em termos globais, serão incluídos aproximadamente 89 participantes, de modo a assegurar que 80 participantes são tratados globalmente, com aproximadamente 2 participantes planeados para Portugal.
Indicar se foi apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental ou se está prevista a sua apresentação em outros Estados-Membros	O pedido está planeado ou foi submetido nos seguintes Estados-Membros do EEE: Áustria, Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Itália, Polónia, Espanha.

IV) Localizações previstas para o estudo

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

I Para além da localização das atividades clínicas, deve ser indicado o(s) local(ais) dos laboratórios nos quais as atividades com o OGM são realizadas nos termos desta notificação (ex: localização de armazenamento do medicamento experimental e localização do armazenamento de amostras de participantes em ensaios clínicos que contenham OGM).

O notificador deve preencher tantas tabelas, com indicação dos locais previstos para o estudo, quantas forem necessárias.

Nome da organização	ULS Santa Maria
Endereço	ULS Santa Maria, Serviço de Imuno-hemoterapia, Piso 4, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal
Nome da pessoa de contato	PPD

Telefone

PPD

Endereço de email

PPD

Atividades planeadas

Aférese, entrega para transporte, receção, armazenamento e distribuição para uso clínico

Nível de contenção

O Nível 1 de segurança biológica é o nível de contenção mínimo exigido para atividades a jusante do fabrico (*i.e., após a transdução*) de acordo com a orientação “Boa Prática na avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas (*Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified*). *

* O Promotor reduziu o risco de formação de um lentivírus com competência replicativa (RCL) através da conceção intencional de propriedades do vetor lentiviral (minimizando a recombinação homóloga como mecanismo para a geração de RCL), condições durante o processo de fabrico (separação dos genes virais em múltiplos plasmídeos durante a produção viral) e controlo analítico (ausência demonstrada de VIH/HTLV/RCL de vetores virais). Como resultado, o risco negligenciável de ocorrência de RCL definido pela orientação é satisfeito. No contexto das condições delineadas na Tabela 1 sob “ausência de vírus com competência replicativa nas células GM”, confirmamos que as células de doentes/dadores VIH positivos são excluídas através dos critérios de exclusão do protocolo do ensaio clínico; contudo, as células de doentes/dadores HTLV positivos não são excluídas do fabrico de CC-97540. Dado haver uma homologia das sequências mínima, o risco de geração de RCL é negligenciável no que diz respeito à coinfeção pelo HTLV. De acordo com esta base racional, o manuseamento do CC-97540 nas condições de BSL-1 para atividades a jusante do fabrico do produto é justificável, de acordo com o âmbito geral do documento de orientação.

Nome e dados de contato da pessoa responsável

PPD

V) Logística para o transporte

**Informações sobre a
logística de transporte
interno**

Todos os centros clínicos que participam no estudo terão procedimentos e medidas de segurança implementados que são adequados para trabalhar com microrganismos geneticamente modificados. Os procedimentos do estudo clínico para os processos e procedimentos de manuseamento do medicamento experimental (ME) são necessários para que o pessoal do centro responsável pela receção, transferência, conservação, preparação, administração e eliminação possa cumprir com os requisitos do promotor, com a legislação local aplicável e com as políticas institucionais. O pessoal do centro que manuseia o ME receberá formação em relação aos procedimentos e adotará as precauções de segurança necessárias, incluindo a utilização de equipamento de proteção individual apropriado.

O ME criopreservado é transportado para o centro clínico em recipientes de transporte na fase de vapor de azoto líquido (LN2) que mantêm a temperatura necessária ≤ -130 °C. Após a chegada ao centro clínico, o ME criopreservado é mantido numa zona de acesso limitado no recipiente de fase de vapor de LN2 ou num recipiente LN2 na fase de vapor de congelação do local, conforme as capacidades do centro. Em caso de conservação no local, a aprovação do promotor é necessária.

No dia da administração, existem três opções diferentes para a descongelação e transporte do ME até ao doente:

1. Descongelar no Laboratório de Terapia Celular (ou equivalente): descongelar os frascos para injetáveis no laboratório de terapia celular, à temperatura ambiente, preparar a dose nas seringas e transportar as seringas preparadas e rotuladas até à cabeceira do participante, num recipiente de transporte do produto isolado e à temperatura ambiente, com uma compressa de barreira protetora no interior.
2. Descongelar à cabeceira do participante: transportar o ME criopreservado para a zona de perfusão num recipiente de transporte na fase de vapor de LN2 ou transferir o ME para recipientes de transporte na fase de vapor de LN2 aprovados pelo promotor (caso seja aplicável). Descongelar os frascos para injetáveis e preparar a dose nas seringas à cabeceira do participante.
3. Descongelar durante o transporte até à cabeceira do participante: descongelar os frascos para injetáveis durante o transporte até à cabeceira do participante num recipiente de transporte do produto isolado e à temperatura ambiente, com uma compressa de barreira protetora no interior. Preparar a dose nas seringas à cabeceira do participante.

Após a administração, qualquer ME não usado e materiais que tenham entrado em contacto com o ME deverão ser eliminados de acordo com a política de eliminação de resíduos de risco biológico da instituição relativa a material clínico perigoso e a organismos geneticamente modificados.

VI) Informações relativas ao medicamento experimental

VI) 1. Caracterização do medicamento experimental acabado

- **Informação geral**

Descrição do medicamento acabado

Autólogo

Alogénico

Especificar o tipo de células

Células T autólogas isoladas a partir de células mononucleares do sangue periférico (CMSP); ativadas *ex-vivo* e transduzidas com um vetor lentiviral (VLV) que codifica um recetor de antigénio quimérico (*chimeric antigen receptor* - CAR) específico para e um polipeptídeo transmembranar do recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo I (EGFRt), truncado, não funcional.

Vetor viral utilizado

Retrovírus

Lentivírus

Vírus Adeno-associado ("AAV")

Se o vetor utilizado for AAV, o sistema de produção de AAV contém um vírus auxiliar competente para replicação?

Sim

Não

Células humanas geneticamente modificadas sem o uso de vetores virais

Especificar o sistema de transmissão utilizado

Descrição das modificações realizadas nas células

Forma farmacêutica

Suspensão para perfusão

Modo de administração

Via intravenosa

- **Ausência de partículas de vírus competente para replicação no produto acabado**

**Informação relativa à
ausência de
replicação de vírus**

CCI

A ausência de formação do lentivírus competente para replicação (RCL) ao nível do sistema de produção viral e do produto acabado é demonstrada conforme se segue:

1) Conceção do vetor para minimizar a presença de sequências necessárias para a formação de RCL

Os sistemas modernos de produção de vetores lentivirais são concebidos de modo a serem autoinativantes, incompetentes para replicação e têm sido melhorados para reduzirem o risco de geração de RCL, a qual poderá surgir a partir da recombinação de componentes do genoma dividido (*split*) do vetor viral (Dull, 1998). É praticamente improvável que possam ser gerados RCL devido à recombinação das regiões homólogas entre todos os plasmídeos, já que i) existe uma homologia mínima e ii) exigiria múltiplos acontecimentos de recombinação.

O VLV CAR anti-CD19 é um VLV de terceira geração, autoinativante (*self-inactivating* - SIN) e incompetente para replicação. O CD19 fabricado por transfeção transitória da linha celular de empacotamento CCI com um plasmídeo de transferência, que contém o genoma do vetor viral, que inclui o transgene CAR anti-CD19 CAR e três plasmídeos ajudantes (*helper*) que contêm genes para as proteínas estruturais e enzimas do vetor viral, CCI. A maior parte dos elementos da sequência do VIH-1 são removidos e as sequências derivadas do lentivírus são separadas em quatro plasmídeos com um mínimo de homologia das sequências para minimizar o risco de recombinação necessário para uma possível geração de um vírus autoreplicativo. CCI

CCI [REDACTED] Em relação aos componentes do genoma dividido do vetor viral, todos os genes acessórios (*tat*, *vif*, *vpu*, *vpr*, *nef*, *env*) e os genes estruturais do envelope do VIH-1 foram removidos, com exceção do gene *rev* que está presente no plasmídeo *Rev*. O plasmídeo de transferência e o plasmídeo *GagPol* partilham homologia com uma sequência *gag* parcial CCI [REDACTED]. Após a transcrição reversa e a integração nas células T alvo, a sequência *gag* parcial não contém um promotor de repetição terminal longa (*long terminal repeat* – LTR) ativo para acionar a sua transcrição, devido ao desenho autoinativante (SIN) do vetor viral.

2) Ausência de formação de RCL no sistema de produção viral

São efetuados testes de RCL como parte da libertação na linha celular de empacotamento (células do final de produção [*end of production cells* – EOPCs]) e no produto vetor (PV, supernadante purificado do vetor) final, de modo a assegurar a ausência de formação de RCL durante o processo de fabrico do vetor. Os ensaios foram validados e são efetuados de acordo com as diretrizes da Farmacopeia Europeia e as orientações da FDA:

[REDACTED] No EOPC, o RCL é testado utilizando um ensaio de co-cultura (ensaio RCLCC) que se baseia num período de tempo extenso para a amplificação viral em células detetoras CCI [REDACTED] (começando com um passo de co-cultura), seguido de deteção da transcriptase reversa no filter-clarified culture CCI [REDACTED]

- No PV, devido à natureza diferente das amostras testadas, o protocolo do ensaio do RCL é ligeiramente diferente, começando com uma inoculação direta do vetor nas células detetoras CCI [REDACTED], seguida de uma amplificação. Os últimos passos (i.e., colheita e deteção) são semelhantes ao RCLCC.

A quantidade de PV testado é suficiente para assegurar uma probabilidade de 95% de deteção de RCL, caso esteja presente, numa concentração de 1 RCL/equivalente de dose,

CCI [REDACTED] Os resultados dos testes para o EOPC e o PV são confirmados como sendo negativos para RCL antes da libertação do lote de vetor lentiviral. Além disso, a linha celular de empacotamento CCI [REDACTED] é confirmada como sendo negativa para o VIH-1; VIH-2; HTLV; ou outros retro/lentivírus relevantes que possam levar à complementação/recombinação do vetor retroviral/lentiviral antes da utilização.

3) Ausência de RCL no produto farmacológico, i.e. células geneticamente modificadas

O promotor reduziu o risco de recombinação dada a quantidade negligenciável de vetor viral presente no produto farmacológico, o desenho de conceção intencional das propriedades do vetor lentiviral (ausência de uma homologia de sequências significativa entre o provírus e WT-VIH 1/2 e HTLV 1/2, minimizando o potencial para recombinação homóloga para formar, em teoria, um mutante, quimérico de HTLV), condições do processo de fabrico (separação dos genes virais em múltiplos plasmídeos durante a produção viral) e controlo analítico (ausência demonstrada de RCL de vetores virais. CCI [REDACTED])



i) Quantidades insignificantes de partículas residuais víricas infecciosas

O notificador deve demonstrar que as partículas vectoriais infecciosas retro/lentivirais residuais foram reduzidas a concentrações negligenciáveis em conformidade com as Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais.

Considera-se que as partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral foram reduzidas para concentrações negligenciáveis no produto farmacológico final CC-97540, com base na depuração prevista durante o processo de fabrico que reduz substancialmente as quantidades de partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral.

Depuração prevista de partículas lentivirais infecciosas residuais

A depuração de partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral é uma função da redução durante os passos de lavagem e da degradação do vetor durante o processo de fabrico.

■ O processo de fabrico do CC-97540, especialmente as operações de lavagem da colheita e da unidade de formulação, inclui uma extensa troca de meio para reduzir os níveis de impurezas relacionadas com o processo, e é previsto que remova ainda mais o vetor residual no produto farmacológico final. CCI

CCI

- Além da eliminação, a depuração do vetor é uma função da degradação. Os vetores lentivirais derivados do VIH-1, como o VLVs CD19, são instáveis a 37 °C com uma semivida relatada de 34,7 horas (Dautzenberg, 2021), o que é mais curta do que a duração pós-transdução típica de, CCI 37 °C para o processo de fabrico do produto farmacológico CC-97540. especificamente, foi relatado que os vetores à base de VIH-1 pseudotipados com VSV-G perdem cerca de CCI da atividade quando cultivados a 37 °C durante CCI (Dautzenberg, 2021).

Como tal, a estimativa teórica da depuração de CCI calculada com base na eliminação resultante dos passos de lavagem, após a operação da unidade de transdução, em combinação com a depuração adicional devida à degradação com base nas condições de cultura e na semivida de 34,7 horas do VLV a 37 °C, e uma pós-transdução típica de CCI em cultura, calcula-se que uma estimativa da redução cumulativa de partículas infecciosas de VLV durante o processo de fabrico do CC-97540 CCI

ii) Presença de partículas residuais víricas infecciosas no produto acabado

Se as partículas vetoriais infecciosas retro/lentivirais residuais não foram reduzidas a concentrações negligenciáveis, o notificador deve fornecer uma estimativa do número de partículas vetoriais infecciosas retro/lentivirais presente no produto acabado em conformidade com as Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais.

O notificador deve também fornecer provas (ou seja, dados - incluindo dados da literatura e/ou argumentos científicos sólidos) para justificar que as partículas vetoriais residuais presentes no produto acabado não representam mais do que um risco negligenciável para o ambiente. Tais provas podem basear-se na inativação/limpeza esperada das partículas vetoriais infecciosas residuais após administração do produto acabado e/ou das características específicas do vetor utilizado para a transdução, incluindo as características da inserção. Se os riscos ambientais não puderem ser excluídos, devem ser implementadas medidas adicionais de risco e descritas na Secção 3, a fim de reduzir o risco ambiental a um nível negligenciável.

Não aplicável. Conforme explicado na secção precedente, o promotor demonstrou que as partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral foram reduzidas para concentrações negligenciáveis no final produto farmacológico final.

Verificação da estabilidade genética do organismo e dos fatores que a afetam

As sequências que codificam o CAR específico para CD19 e para o EGFRT são introduzidas nas células T por transdução *ex vivo* com um vetor lentiviral incompetente para replicação, autoinativante, de terceira geração. Devido à integração do vetor viral no genoma do hospedeiro, estas sequências estarão presentes como uma parte estável e integral do ADN hospedeiro nas células T transduzidas durante o período em que as células persistem após a perfusão. O VLV foi concebido de modo a codificar apenas os genes necessários para a expressão do CAR e do EGFRT, e não possui os genes necessários para a replicação ou patogenicidade do VIH. Após a administração do produto, os doentes são monitorizados para avaliar a persistência do CC-97540 utilizando CCI

VI) 2. Caracterização molecular dos vetores aplicados

Esta secção não deve ser preenchida no caso de células humanas geneticamente modificadas sem um vetor viral.

Mapa da construção

Apenas as sequências da LTR 5' à LTR 3' do plasmídeo de transferência são empacotadas no genoma do vetor viral e integradas no genoma das células T transduzidas. A tabela 1 apresenta uma descrição pormenorizada da composição do genoma do vetor, a origem de cada parte constituinte chave e a sua função, incluído os componentes dos genes do CAR e do EGFRT.

O vetor é deficiente em termos de replicação e autoinativante. Não é possível a constituição de novas partículas virais, nem a libertação das mesmas a partir da célula hospedeira final devido à ausência, no genoma do vetor, de todas as proteínas acessórias que conferem infecciosidade e potencial replicativo ao lentívirus.

Em vez do envelope do VIH-1, o vetor lentiviral CC-97540 foi pseudotipado com o envelope glicoproteico do VSV, alterando, assim, a gama de hospedeiros em relação à do VSV (vírus da estomatite vesicular).

**Descrição de cada
componente do
vetor**

O notificador deve fornecer descrição detalhada de cada componente do vetor utilizado.

Na Tabela 1 é apresentada a descrição dos elementos do vetor, incluindo a origem e a função de cada componente.

Tabela 1: Componentes do vetor, origem e função

Nome	Origem	Função
Repetição terminal longa (<i>long terminal repeat</i> - LTR) 5'	VIH-1	Necessária para a transcrição reversa
Sequências de empacotamento Ψ	VIH-1	Necessárias para o empacotamento do genoma do vetor viral em partículas do vetor
gag parcial do VIH-1	VIH-1	Estruturas secundárias necessárias para o empacotamento do vetor
Elemento de resposta da região de env 1 de Rev (<i>Rev Response Element</i> - RRE)	VIH-1	Local de ligação do Rev para o empacotamento eficiente do vetor ARN
Flap VIH-1	VIH-1	Necessária para a transcrição reversa
Promotor EF1 α (alfa)/HTLV-1R	Humana e HTLV-1	Aciona a expressão do transgene
CCI		
CCI		
CCI		
CCI		
CCI		
CCI		
CCI		
CCI		
WPRE	Vírus da hepatite da marmota	Elemento mutante regulador derivado de um elemento regulador pós-transcricional do vírus da hepatite da marmota (<i>Woodchuck hepatitis virus Posttranscriptional Regulatory Element</i> -

		WPRE) para melhorar a estabilidade do ARN viral
3'LTR SIN	VIH-1	Necessária para a transcrição reversa e previne a autorreplicação

VII) Medidas de controlo

1. Medidas para prevenir riscos de transferência acidental durante a administração para profissionais de saúde e outro pessoal envolvido no transporte/manuseamento/administração do produto

O notificador deve fornecer uma visão geral das medidas relevantes (higiene hospitalar) que serão tomadas, incluindo equipamento de proteção individual e uma descrição das medidas a tomar em caso de autoadministração acidental do medicamento experimental (por exemplo, picada de agulha).

O CC-97540 será descongelado no local e administrado ao doente por perfusão intravenosa, num centro de tratamento qualificado, equipado para a administração segura de produtos biológicos ou celulares (ambiente clínico com acesso restrito). O pessoal apropriado do centro clínico irá receber formação quanto ao manuseamento e administração, descongelação e procedimentos de inventariação do produto, de acordo com o Manual de Administração do Produto. A proteção do pessoal do centro clínico será assegurada pela utilização de equipamento de proteção individual (p. ex., luvas, máscara, batas descartáveis, touca). Antes e durante a administração, o OGM está contido; não irão ocorrer quaisquer atividades em que terceiras entidades, incluindo pessoal médico, possam entrar em contacto direto com o mesmo. A administração do CC-97540 em centros de tratamentos especializados, equipados para a administração segura de produtos biológicos ou celulares, e por profissionais de saúde com experiência, com formação apropriada quanto aos procedimentos de higiene e normas relacionadas com a segurança e manuseamento de materiais infecciosos. O CC-97540 contém as células T autólogas humanas do doente e, como tal, os profissionais de saúde devem empregar medidas de precaução universais para a prevenção de infeções transmitidas pelo sangue. Em caso de derrame acidental do produto farmacológico CC-97540, será feita a descontaminação e limpeza do hospital de acordo com os procedimentos hospitalares, tais como a utilização de equipamento de proteção individual, cobrir o derramamento com um produto absorvente, aplicar um desinfetante aprovado pelo hospital durante o tempo de contacto apropriado e eliminar os resíduos como sendo de risco biológico. Qualquer CC-97540 parcialmente usado ou não usado, compressas de barreira absorventes, quaisquer consumíveis utilizados no processo de preparação e administração, incluindo o conjunto de administração IV, têm de ser eliminados de acordo com a política de eliminação de resíduos de risco biológico da instituição para tecidos com agentes patogénicos transmitidos pelo sangue ou material de doentes potencialmente infeccioso. Os sacos de transfusão usados e o equipamento protetor serão recolhidos num saco selável, que será colocado num contentor dedicado e corretamente rotulado, o qual será depois levado para a sala de resíduos das instalações médicas. Os resíduos e materiais contaminados serão autoclavados ou inativados por outros meios validados.

Não existem quaisquer efeitos conhecidos ou previsíveis imediatos e/ou retardados sobre a saúde humana que resultem de interações potencialmente diretas ou indiretas do CC-97540 com pessoas que trabalham com, que entrem em contacto com, ou que se encontrem na proximidade da libertação do OGM. A probabilidade de qualquer transferência de células geneticamente modificadas recebida de uma punção com agulha, do contacto acidental com a pele ou olhos é muito baixa quando comparada com uma perfusão intencional e será gerida de acordo com a política local. É altamente improvável que os profissionais médicos e o pessoal de saúde, em geral, estejam imunocomprometidos e, por conseguinte, não é provável que quaisquer células perfundidas persistam uma vez que seria de esperar que o sistema imunitário rejeitasse de imediato os linfócitos T alogénicos. A transdução *in vivo* é altamente improvável, uma vez que há uma quantidade negligenciável de partículas virais infecciosas residuais que permanece no ME. Independentemente, a exposição humana seria minimizada num ambiente contido, i.e., uma zona pequena e controlada dentro de um hospital. O contacto com o CC-97540 através da pele ou de outros órgãos sensoriais após um derramamento ou durante a eliminação de resíduos não apresenta qualquer risco ambiental claro, já que o produto perderia rapidamente a sua viabilidade no meio ambiente. Mesmo se as células transduzidas permanecessem viáveis durante várias horas, a via de administração teria de ser uma perfusão direta na corrente sanguínea para que pudessem ocorrer quaisquer acontecimentos adversos

relacionados com a modificação genética. Caso contrário, os riscos não seriam muito diferentes da exposição a uma célula não geneticamente modificada.

Para além da limpeza e higienização padrão do quarto hospitalar e da eliminação dos resíduos do produto e dos materiais contaminados, não é necessário qualquer tratamento particular do local. As células T humanas requerem soluções complexas, controlos ambientais e físicos, para sobreviverem fora do corpo humano. Sem estes controlos no ambiente em geral, as células T não conseguem sobreviver.

Em caso de exposição accidental ao CC-97540, os incidentes serão geridos de acordo com a política local, a qual deverá no mínimo, incluir lavar os olhos com água durante, pelo menos, 15 minutos, em caso de contacto com os olhos, ou lavar a zona da pele afetada com água e sabão durante, pelo menos 15 minutos, em casos de contacto com a pele ou de lesão por punção de agulha. Além disso, as pessoas que tenham uma exposição são aconselhadas a procurar cuidados médicos imediatos.

2. Estratégias de minimização do risco em relação aos doentes

O notificador deve explicar se se considera que os doentes devem ser impedidos de doar sangue/células/tecidos/órgãos após a administração das células humanas geneticamente modificadas.

As células T autólogas geneticamente modificadas não se destinam a causar qualquer doença no indivíduo; pelo contrário, são administradas com a intenção de tratar os indivíduos com lúpus eritematoso sistémico ativo. Apenas os doentes que satisfaçam os critérios de inclusão e exclusão serão incluídos no estudo clínico. Como tal, todos os doentes que recebam o produto farmacológico CC-97540 deixam de satisfazer os critérios de elegibilidade para doar (1) sangue total e componentes do sangue, (2) tecidos e células, e (3) órgãos, de acordo com os regulamentos da EU em vigor.

3. Medidas para impedir a disseminação no ambiente

Medidas de descontaminação limpeza após a administração

Para as medidas de limpeza e desinfeção do ambiente clínico após a utilização, não são necessárias quaisquer medidas adicionais em comparação com qualquer outro quarto de doente. Será utilizado etanol a 70% para a desinfeção normal nas superfícies usadas. Em caso de derramamento, a superfície será tratada com cloro 1000 ppm. As células T humanas requerem soluções complexas, controlos ambientais e físicos, para sobreviverem fora do corpo humano. Sem estes controlos no ambiente em geral, as células T não conseguem sobreviver.

Eliminação ou inativação de sobras do produto acabado no final do ensaio clínico

O produto farmacológico não é libertado no meio ambiente. É administrado por via intravenosa nos doentes no centro clínico. Todos os resíduos de fabrico são destruídos de acordo com os procedimentos de eliminação de resíduos com risco biológico das instalações de fabrico. Qualquer CC-97540 parcialmente usado ou não usado (compressas de barreira absorventes, quaisquer consumíveis usados no processo de preparação e administração, incluindo o conjunto de administração IV), tem de ser eliminados de acordo com a política de eliminação de resíduos de risco biológico da instituição para tecidos com agentes patogénicos transmitidos pelo sangue ou material de doentes potencialmente infeccioso.

Dado que os resíduos das amostras do doente deixarão de constituir qualquer risco adicional, não serão adotadas medidas adicionais em comparação com as amostras de qualquer outro doente e as mesmas serão eliminadas como lixo hospitalar específico.

Tratamentos de resíduos

Os resíduos gerados após o tratamento de doentes com o produto farmacológico são mínimos e consistem, principalmente, em células residuais remanescentes nos recipientes, nas compressas de barreira absorventes e em quaisquer consumíveis utilizados no processo de preparação e administração, incluindo o conjunto de administração IV. Todos os resíduos serão destruídos de acordo com os procedimentos para a eliminação de resíduos de risco biológico do hospital ou instalações fabris, após desinfeção apropriada.

4. Outras medidas de minimização de riscos

Esta secção só deve ser preenchida se o notificador considerar que existem medidas adicionais de minimização de riscos que devem ser implementadas.

Riscos identificados	Medidas de minimização dos riscos
N/A	N/A

VIII) Avaliação de riscos ambientais

Avaliação de riscos ambientais específicos: Tendo em consideração as características específicas do medicamento experimental (conforme descrito na Secção VI) e, quando apropriado, as medidas de controlo implementadas (conforme descrito na Secção VII), o notificador considera que a avaliação dos riscos ambientais específicos prevista nas Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais é aplicável:

Sim

Não

Se o medicamento experimental consistir em células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais e as partículas vectoriais infecciosas retro/lentivirais residuais não tiverem sido reduzidas a concentrações negligenciáveis no produto acabado, o notificador considera, com base nas informações fornecidas na Secção VI) 1. C) ii) e - quando apropriado - em quaisquer medidas específicas de minimização de riscos previstas na Secção VII, que a presença de partículas vectoriais virais residuais no produto acabado não representam mais do que riscos negligenciáveis para o ambiente:

Sim

Não

Se a resposta a qualquer uma das respostas acima for "Não", devem ser fornecidas as seguintes informações:

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

IX) Fabrico do medicamento experimental

Local de fabrico do medicamento

Nome da organização

Celgene Corporation

Endereço

(1) Celgene Corporation, 7 Powder Horn Drive, Warren, NJ 07059, EUA
(2) Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1,
04103 Leipzig, Alemanha

Pessoa de contato

PPD

Telefone

PPD

Endereço de contato

PPD

Número de licença

O notificador deve fornecer o número de licença, se o local não se encontrar no país de submissão da notificação e indicar o país onde o fabrico tem lugar.

País de fabrico:

Alemanha: Fabrico do material de leucaferese criopreservado

EUA: Fabrico do produto colhido e lavado e do produto farmacológico CC-97540

Nível de contenção

Biossegurança de Nível 2 para o fabrico.

X) Outros requisitos de dados

O notificador deve fornecer uma cópia do plano do local onde o ensaio clínico tem lugar.

Pessoa responsável pela notificação

Assinatura

PPD

Nome

PPD

Data

PPD

Anexo I
Notas de apoio ao preenchimento do formulário

Nota 1:

Este formulário de submissão só pode utilizado para:

- Células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais, incluindo células em que o genoma foi editado, nos casos em que o notificador demonstre que:
 - (1) não existe risco de formação de replicação de vírus competentes, e
 - (2) as partículas residuais infecciosas de vetores retro/lentivirais foram reduzidas a concentrações negligenciáveis no produto acabado, ou existe um risco negligenciável associado à presença de partículas residuais infecciosas de vetores virais no produto acabado;
- Células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais adeno-associados, incluindo células em que o genoma foi editado, nos casos em que o notificador demonstre que não existe risco de formação de vírus de replicação válidos; e
- Células humanas geneticamente modificadas sem vetores virais, incluindo células em que o genoma foi editado.

Nota 2:

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

Este resumo deve ser apresentado em versão em língua Portuguesa e em língua Inglesa para posterior divulgação no site da UE em https://webgate.ec.europa.eu/fjp/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php

Para mais informação consultar o site da UE relativo a https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en