

		Número notificação	B/PT/26/02
		Data entrada	27/02/2026
		Data da autorização	
Taxa aplicável	Valor (euros)	Data Emissão	Data pagamento
(a preencher pela Agência Portuguesa do Ambiente)			

Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas
Libertação Deliberada no Ambiente de OGM não plantas – Ensaios clínicos com OGM

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

I) Identificação do notificador

Nome do notificador

Medpace Portugal - Consultadoria, Sociedade Unipessoal Lda.

NIPC

507714270

Endereço

Av. Cáceres Monteiro - Arquiparque II, Ed. A Nr. 10 5º.Esqº. 1495-192 – Algés, Portugal

Nome da pessoa responsável

Telefone

Endereço eletrónico

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

Nome do promotor

CRISPR Therapeutics AG

NIPC

Not applicable

Endereço

Baarerstrasse 14, CH 6300 Zug, Switzerland

Nome da pessoa responsável

Telefone

Endereço eletrónico

III) Informação gerais sobre o ensaio clínico

Número EudraCT (quando disponível)	2024-518528-54-00
Número de referência da notificação de libertação deliberada (quando disponível e aplicável)	Não disponível
Título do ensaio clínico	Estudo de avaliação de dose de fase 1 da segurança e eficácia preliminar de células T alogénicas modificadas por CRISPR-Cas9 (CTX112) anti-CD19, em participantes adultos com doença autoimune refratária.
Nome do investigador principal	
Objetivo do estudo	Avaliar a segurança e a eficácia preliminar do CTX112 em participantes adultos com doença autoimune refratária, incluindo lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, esclerose sistémica ou miopatias inflamatórias idiopáticas.
Data prevista de início e fim do ensaio	Início: 07 Agosto 2026 Fim: 07 Agosto 2031
Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo	3
Indicar se foi apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental ou se está prevista a sua apresentação em outros Estados-Membros	Sim: - Alemanha (submetido) - Espanha (submetido)

IV) Localizações previstas para o estudo

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

Para além da localização das atividades clínicas, deve ser 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	Instituto Portugues de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
Endereço	Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal

Nome da pessoa de
contato

Telefone

Endereço eletrónico

Atividades planeadas

Todas as atividades serão realizadas de acordo com o protocolo do estudo e o Manual de laboratório.

Nível de contenção

Nível 1 de biossegurança para atividades a jusante do fabrico (ou seja, após a transdução), de acordo com a orientação “Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas”.

Nome e dados de contato
da pessoa responsável

V) Logística para o transporte

Informações sobre a
logística de transporte
interno

O transporte interno do medicamento experimental, dos resíduos e das amostras dos participantes do estudo é efetuado em recipientes desinfetáveis, devidamente rotulados, à prova de fugas e inquebráveis.

VI) Informações relativas ao medicamento experimental

VI) 1. Caracterização do medicamento experimental acabado

a) Informação geral

Descrição do medicamento acabado

Autólogo

☐

Alogénico

X

Especificar o tipo de células

Linfócitos

Vetor viral utilizado

Retrovírus

☐

Lentivirus

☐

Virus Adeno-associado (“AAV”)

X

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

Sim

Não

X

Células humanas geneticamente modificadas sem o uso de vetores virais

Especificar o sistema de transmissão utilizado

Não aplicável

Descrição das modificações realizadas nas células

Não aplicável

Fórmula farmacêutica

Dispersão para perfusão

Modo de administração

Perfusão intravenosa

b) Ausência de partículas de vírus competente para replicação no produto acabado

Informação relativa à ausência de replicação de vírus

O vetor AAV recombinante (rAAV) é fabricado com 3 plasmídeos: Um plasmídeo de gene de interesse, um plasmídeo de encapsulação de AAV e um plasmídeo auxiliar. O vetor foi concebido para ser incompetente em termos de replicação e minimizar a presença de sequências necessárias para a formação de vírus competentes em termos de replicação. Além disso, a formação de vírus competentes para replicação depende da coinfeção com um vírus auxiliar (por exemplo, adenovírus ou herpesvírus). O sistema de produção sem vírus auxiliares é utilizado no fabrico de vetores. Além disso, a ausência de partículas virais competentes em termos de replicação nos lotes utilizados para a transdução é confirmada utilizando testes validados como parte do processo de fabrico e da caracterização de rotina do produto.

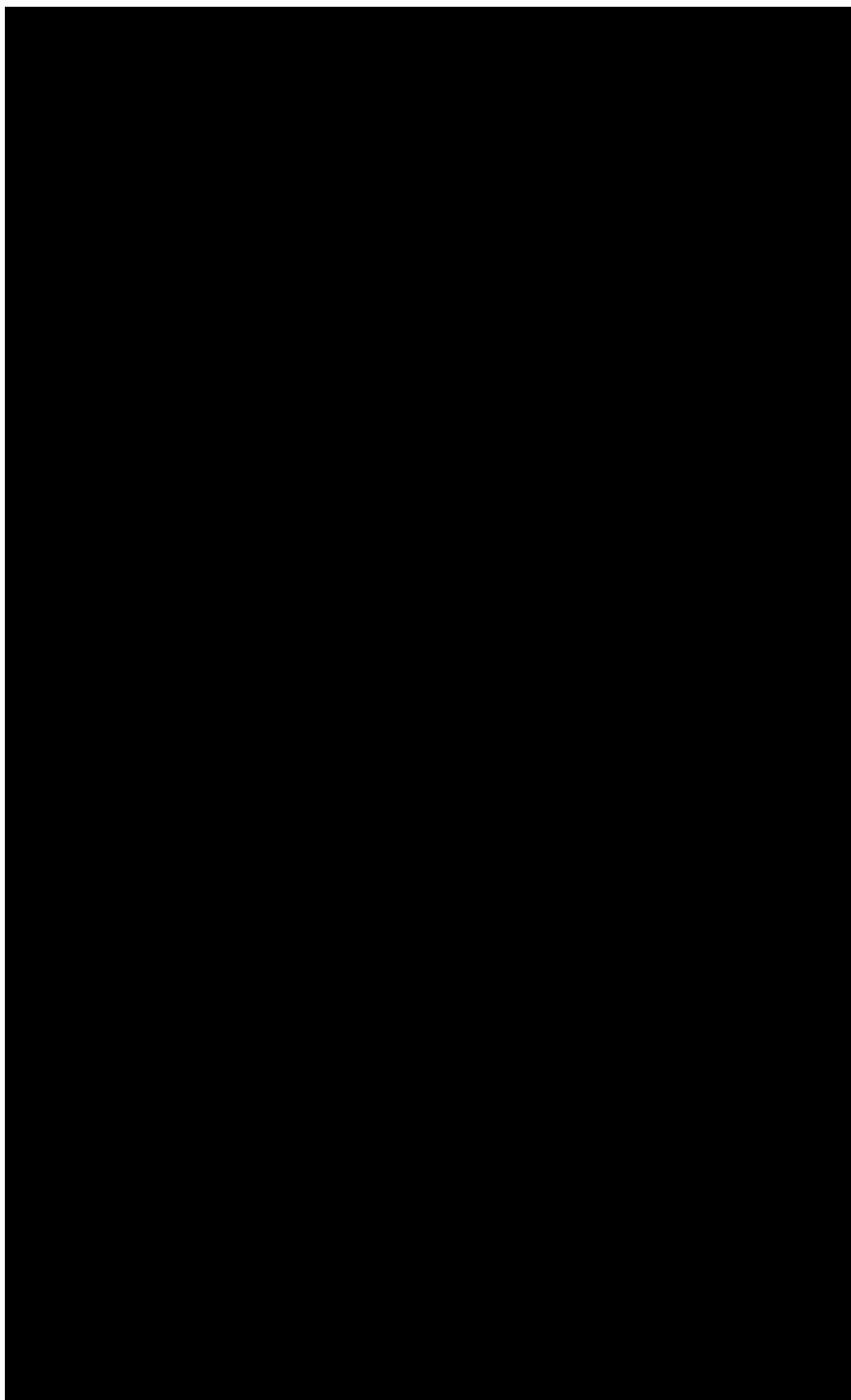
Foram incluídos os seguintes dados suplementares:

1. Conceção do vetor e mecanismo de segurança para garantir um baixo risco de recombinação

Prevê-se que a sequência genética do vetor seja estável, tendo em conta a estabilidade genética conhecida do AAV de tipo selvagem parental. A recombinação

homóloga para criar um vírus competente para replicação é teoricamente possível, mas exigiria que as células fossem triplamente infetadas com o vetor rAAV, o AAV de tipo selvagem e o vírus auxiliar. A probabilidade de a recombinação homóloga criar um AAV competente para replicação é muito baixa pelas seguintes razões:

- Para que se forme uma partícula de vírus rAAV, é necessário que três plasmídeos se combinem intracelularmente. Um plasmídeo de gene de interesse, um plasmídeo de encapsulação de AAV e um plasmídeo auxiliar.
- O fabrico não envolve a utilização de vírus auxiliares e é concebido e controlado para limitar a contaminação externa com vírus de tipo selvagem que poderiam servir como vírus auxiliar ou a fonte de vírus para recombinação é controlada no âmbito do processo de fabrico e dos testes de libertação.
- A ausência de partículas virais competentes para replicação nos lotes utilizados para a transdução é confirmada através de um método de ensaio descrito a seguir.



c) Presença de partículas víricas infecciosas residuais no produto acabado

*O notificador deve submeter informações em conformidade com a alínea i) ou ii), conforme o caso.
Esta seção não precisa de ser preenchida para células humanas geneticamente modificadas por meio de AAV.*

i) Quantidades insignificantes de partículas residuais víricas infecciosas residuais no produto acabado

Não aplicável

ii) Presença de partículas residuais víricas infecciosas no produto acabado

Não aplicável

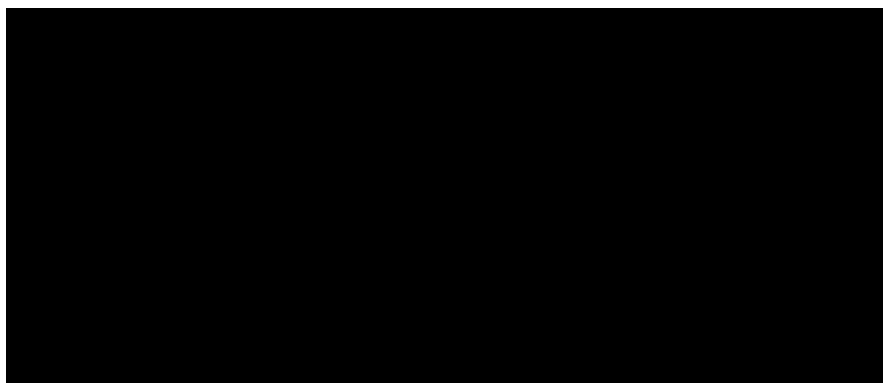
Verificação da estabilidade genética do organismo e dos fatores que a afetam

Não aplicável

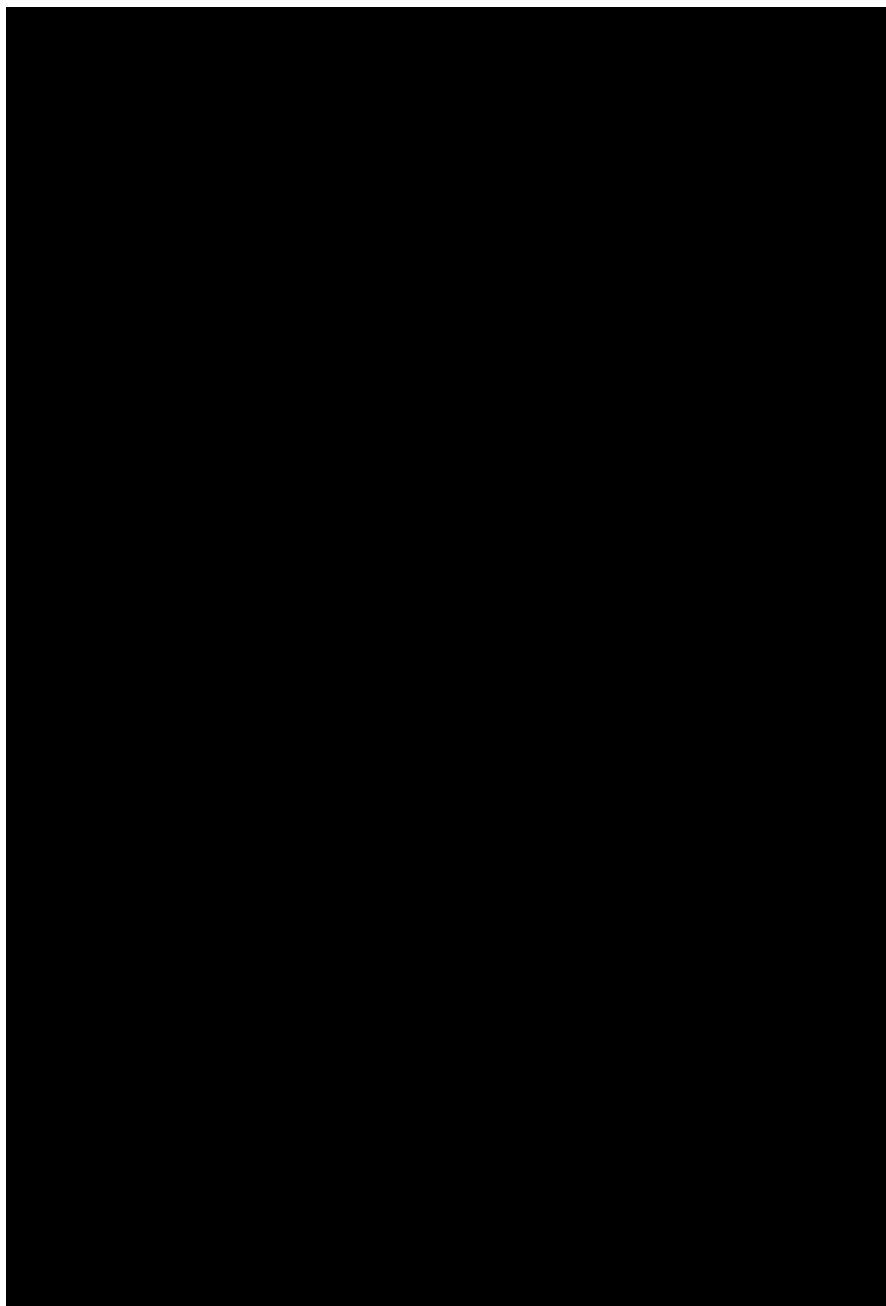
VI) 2. Caracterização molecular dos vetores aplicados

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

Mapa da construção



Descrição de cada componente
do vetor



VII) Medidas de controlo

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

O produto será manuseado de acordo com as práticas de nível 1 de biossegurança. É administrado por via intravenosa no participante e a equipa seguirá procedimentos semelhantes aos da administração de células T CAR autólogas normais. Todos os resíduos são destruídos como resíduos com risco biológico. Não é possível que o CTX112 se dissemine no ambiente, uma vez que as condições ambientais fora do hospedeiro (organismo) são substancialmente diferentes e não sustentarão a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas). Não é possível a disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via de entrada natural no organismo. A administração ocorrerá na unidade de transplante de células estaminais do centro, com acesso restrito do pessoal. A equipa do centro responsável pela perfusão do medicamento terá experiência com as melhores práticas de administração de terapia celular. Dadas as condições de administração e as medidas tomadas durante a administração, o risco de libertação acidental é considerado negligenciável.

A equipa do centro que manusear o produto tomará as seguintes medidas de precaução gerais:

- Obter instruções especiais antes da utilização.
- Manusear o produto apenas depois de todas as precauções de segurança, incluindo a Ficha de Dados de Segurança, terem sido lidas e compreendidas.
- Guardar o produto num local seguro.
- Usar equipamento de proteção individual constituído por máscara, bata e luvas esterilizadas durante o manuseamento.
- Lavar bem as mãos após o manuseamento.
- Não comer, beber ou fumar durante o manuseamento deste produto.
- O vestuário de trabalho contaminado não deve ser autorizado a sair do local de trabalho.
- Os derrames acidentais serão limpos com material absorvente (por exemplo, um pano). A zona será descontaminada com um desinfetante, como uma solução de lixívia com cloro a 10% ou equivalente.
- Todos os resíduos serão destruídos como resíduos com risco biológico.

Serão seguidas as seguintes medidas de primeiros socorros:

- Se entrar em contacto com os olhos: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.
- Caso a irritação ocular persista: consultar um médico.
- Se entrar em contacto com a pele: lavar abundantemente com água e sabão.
- Em caso de irritação cutânea: consultar um médico.
- Em caso de ingestão: contactar imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
- Em caso de inalação: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição que não dificulte a respiração.

A utilização de um adaptador que se encaixa no frasco permite que o conteúdo seja retirado com uma seringa (não é necessária agulha).

2. Estratégias de minimização do risco em relação aos doentes

As participantes com potencial para engravidar devem concordar em utilizar métodos de contraceção altamente eficazes para evitar a gravidez desde o momento da assinatura do consentimento até 12 meses após a perfusão de CTX112. Os participantes capazes de produzir esperma devem concordar em utilizar métodos de contraceção altamente eficazes e não doar esperma após o consentimento, durante todo o estudo e durante 12 meses após a perfusão de CTX112. Os participantes também não devem doar sangue nem órgãos durante o estudo clínico.

3. Medidas para impedir a disseminação no ambiente

**Medidas de descontaminação
limpeza após a administração**

Os derrames devem ser limpos com material absorvente (por exemplo, um pano). Limpar bem a área circundante. Descontaminar a zona com um desinfetante, como uma solução de lixívia com cloro a 10% ou equivalente.

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

Todo o material em contacto com o produto, incluindo ME não utilizado, será eliminado como resíduos com risco biológico. É praticamente impossível que o CTX112 se dissemine no ambiente, uma vez que as condições ambientais fora do hospedeiro (organismo) são substancialmente diferentes e não sustentarão a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas). Não é possível a disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via de entrada natural no organismo.

Tratamentos de resíduos

Os resíduos devem ser eliminados de forma segura, de acordo com os regulamentos locais/nacionais. Manusear como material com risco biológico de acordo com os requisitos do nível 1 de biossegurança.

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
Não são consideradas necessárias medidas adicionais de minimização de riscos.	Não aplicável. O produto é fabricado nos EUA.

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

X

Não

Se o medicamento experimental consistir em células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais e as partículas vetoriais 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 vetoriais virais residuais no produto acabado não representa mais do que riscos negligenciáveis para o ambiente:

Sim

N/A

Não

N/A

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

Endereço

Pessoa de contato

Telefone

Endereço de contato

Número de licença

Nível de contenção

Nome da organização

Endereço

Pessoa de contato

Telefone

Endereço de contato

Número de licença

Nível de contenção

X) Outros requisitos de dados

i. As condições de armazenamento (incluindo restrições de acesso) e a duração máxima de armazenamento do ME no centro clínico:

Condições de armazenamento: O produto será armazenado num local seguro, de acesso restrito apenas, e mantido a $\leq -135^{\circ}\text{C}$ na fase de vapor do azoto líquido.

As amostras são armazenadas de acordo com as suas condições de armazenamento ideais em congeladores com controlo de temperatura. O acesso aos locais de armazenamento é restrito ao pessoal autorizado do centro clínico.

A duração máxima do armazenamento:

O ME é entregue diretamente no centro clínico no recipiente de envio e depois diretamente na enfermaria onde o doente irá receber as células. O ME é aí armazenado até as células serem administradas. O prazo máximo de armazenamento não é superior a 6 meses.

ii. O procedimento de desinfeção e descontaminação utilizado:

O promotor confirma que serão utilizados os procedimentos de desinfeção e descontaminação (por exemplo, para a eliminação ou inativação de sobras, descontaminação de materiais, superfícies e zonas potencialmente contaminados após a administração do ME ou após um derrame acidental do ME).

iii. Informações sobre o equipamento de proteção individual dos profissionais de saúde durante a amostragem e durante a descontaminação de superfícies e zonas potencialmente contaminadas, bem como durante a descontaminação e eliminação de sobras e resíduos:

O manuseamento dos produtos será efetuado com luvas de nitrilo descartáveis de grau médico que devem ser usadas durante o manuseamento do produto. Para proteger os olhos, devem ser usados óculos de segurança com proteções laterais, óculos de proteção contra produtos químicos ou proteções faciais durante o manuseamento do produto. É obrigatório o uso de bata ou casaco de laboratório durante o manuseamento do produto. Será utilizado equipamento de proteção individual durante a eliminação de resíduos que tenham potencialmente entrado em contacto com o medicamento experimental, bem como durante a recolha de amostras de material do doente.

Serão seguidos os planos locais de resposta a emergências hospitalares para ferimentos com seringas e contaminações acidentais dos olhos e da pele com agentes patogénicos potencialmente transmitidos pelo sangue ou material potencialmente infeccioso dos doentes.

iv. Manuseamento de sobras, resíduos ou amostras dos participantes:

As sobras e outros resíduos serão eliminados em contentores para material com risco biológico adequados e retirados do local no prazo de um dia. Os resíduos são eliminados na zona clínica em conformidade com a regulamentação aplicável. As amostras dos participantes serão enviadas para um laboratório central no próprio dia ou no dia seguinte

à colheita, se forem armazenadas a -20.

Responsável pela notificação

Assinatura

Nome

Data

23-Feb-2026

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

Anexo I
Notas de apoio ao preenchimento do formulário

Nota 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 Information Format), de acordo com a Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE, de 3 de outubro, que estabelece, nos termos da Diretiva 2001/18/CE, o modelo de resumo das notificações relativas à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado.

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

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