

		Número notificação	B/PT/23/02
		Data entrada	
		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 – 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	PPD Global Ltd – Sucursal em Portugal
NIPC	980374626
Endereço	Avenida da Liberdade, 180 A - 4º Dtº 1250-146 Lisboa, Portugal
Nome da pessoa responsável	PPD
Telefone	PPD
Endereço eletrónico	PPD

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

Nome do promotor	Kite Pharma, Inc.
NIPC	503 604 704 (Gilead Sciences, Ltd como subsidiária local do Promotor)
Endereço	2400 Broadway Santa Monica, CA 90404 Estados Unidos da América
Nome da pessoa responsável	PPD
Telefone	-
Endereço eletrónico	PPD

### III) Informação gerais sobre o ensaio clínico

**Número EudraCT (quando disponível)**

Este estudo será submetido ao abrigo do quadro REC (Regulamento Ensaio Clínicos) da UE. Por conseguinte, não se aplicam os números da EudraCT. O número de EC (ensaio clínico) da UE para a submissão é: 2022-501489-24-00.

**Número de referência da notificação de libertação deliberada (quando disponível e aplicável)**

Estado-membro da notificação: Alemanha  
Número da notificação: B/DE/17/PEI2927; B/DE/17/PEI3320;

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

Estado-membro da notificação: França  
Número da notificação: 10953953; 9159321

**Título do ensaio clínico**

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)

**Nome do investigador principal**

Daniela Alves;  
Gilda Teixeira;  
José Mariz

**Objetivo do estudo**

O objetivo primário deste estudo é comparar a eficácia de axicabtagene ciloleucel versus tratamento padrão (TP), conforme medida pela sobrevida livre de acontecimentos (SLA). O principal objetivo secundário é comparar a eficácia de axicabtagene ciloleucel versus TP, conforme medida pela sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Os outros objetivos secundários deste estudo são comparar a eficácia de axicabtagene ciloleucel versus TP, conforme medida pela SLP e taxa de remissão completa (RC), comparar a segurança de axicabtagene ciloleucel versus TP e comparar a qualidade de vida (QdV) de axicabtagene ciloleucel versus TP.

Além disso, os objetivos exploratórios deste estudo são comparar a taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DR), duração da RC e SLP na terapêutica de linha seguinte (SLP2), avaliar o impacto da doença e tratamento na produtividade e atividade no trabalho, e avaliar a farmacodinâmica/farmacocinética de axicabtagene ciloleucel.

**Data prevista de início e fim do ensaio**

Data prevista de início do ensaio: 1 set 2023  
Data prevista de fim do ensaio: 1 mar 2031

**Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo**

Um total de CCI

**Indicar se foi apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental ou se está prevista a sua apresentação em outros Estados-Membros**

Sim, será apresentada uma notificação relacionada com o mesmo medicamento experimental aos seguintes Estados-Membros: NL (Países Baixos), DE (Alemanha), FR (França), ES (Espanha), SE (Suécia), AT (Áustria), Itália (IT) para o Estudo ZUMA-23.

O pedido relacionado com o axicabtagene ciloleucel foi submetido e aprovado pelos seguintes Estados-Membros do EEE para outros ensaios clínicos: Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Espanha e Suécia.

#### 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**

Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

**Endereço**

Avenida Professor Egas Moniz 1649-035 Lisboa, Portugal

**Nome da pessoa de contato**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Receção de OGM  
Armazenamento de OGM  
Descongelação de OGM  
Eliminação de OGM, resíduos de doentes e materiais descartáveis que possam ter estado em contacto com o produto  
Amostragem do doente  
Armazenamento de amostras de doentes

**Nível de contenção**

n.a. para centro de ensaio clínico

**Nome e dados de contato da pessoa responsável**

Consultar acima. Enviar também em "CC" para a coordenadora do estudo PPD  
PPD

**Nome da organização**

Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

**Endereço**

Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal

<b>Nome da pessoa de contacto</b>	PPD
<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	<p>Receção de OGM          Armazenamento de OGM          Descongelação de OGM          Eliminação de OGM, resíduos de doentes e materiais descartáveis que possam ter estado em contacto com o produto          Amostragem do doente          Armazenamento de amostras de doentes</p>
<b>Nível de contenção</b>	n.a. para centro de ensaio clínico
<b>Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável</b>	Consultar acima. Enviar também em "CC" para a coordenadora do estudo PPD PPD
<b>Nome da organização</b>	Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
<b>Endereço</b>	R. Prof. Lima Basto, 1099-023, Lisboa, Portugal
<b>Nome da pessoa de contacto</b>	PPD
<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	<p>Receção de OGM          Armazenamento de OGM          Descongelação de OGM          Eliminação de OGM, resíduos de doentes e materiais descartáveis que possam ter estado em contacto com o produto          Amostragem do doente          Armazenamento de amostras de doentes</p>
<b>Nível de contenção</b>	n.a. para centro de ensaio clínico

**Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável**

Consultar acima. Enviar também em “CC” para o coordenador do estudo, PPD  
PPD

**Nome da organização**

Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) – Hospital de Santa Maria

**Endereço**

Centro de Terapia Celular, Laboratório de Terapia Celular e Criobiologia. Serviço de Imunohemoterapia, Piso 4 (Elev. 11, 12, 20, 21), Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

**Nome da pessoa de contacto**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Laboratório local (armazenamento e análise de amostras)

**Nível de contenção**

1/2

**Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável**

Consultar acima.

**Nome da organização**

Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

**Endereço**

Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto – Portugal

**Nome da pessoa de contacto**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Laboratório local (armazenamento e análise de amostras)

**Nível de contenção**

1

**Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável**

Consultar acima.

**Nome da organização**

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

**Endereço**

Laboratório de Criobiologia e Terapia Celular/Pavilhão 13  
Rua Professor Lima Basto, 1099-023, Lisboa

**Nome da pessoa de contacto**

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Laboratório local (armazenamento e análise de amostras)

**Nível de contenção**

2

**Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável**

Consultar acima.

Enviar também em "CC" para a PPD e-mail: PPD  
PPD a IP Dra. Teixeira, e-mail: PPD

**Nome da organização**

LabCorp Central Laboratory Services Sàrl

**Endereço**

7 rue Moise-Marcinhes, 1217 Meyrin/Genève, Suíça

**Nome da pessoa de contacto**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Laboratório central (armazenamento e análise de amostras)

**Nível de contenção**

2

**Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável**

Consultar acima.

**Nome da organização**

LabCorp

**Endereço**

8211 SciCor Drive Indianapolis, IN 46214 EUA

**Nome da pessoa de contacto**

PPD

**Telefone**

PPD

**Endereço eletrónico**

PPD

**Atividades planeadas**

Laboratório central (armazenamento e análise de amostras)  
Fluxo LCR

**Nível de contenção**

2

**Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável**

Consultar acima.

**Nome da organização**

NeoGenomics Laboratories, Inc.

**Endereço**

31 Columbia, Aliso Viejo, CA 92656, EUA

**Nome da pessoa de contacto**

PPD

<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	Histopatologia
<b>Nível de contenção</b>	1
<b>Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável</b>	Consultar acima.
<b>Nome da organização</b>	Molecular MD/ICON
<b>Endereço</b>	NeoGenomics Laboratories, Inc. 31 Columbia, Aliso Viejo, CA 92656, EUA
<b>Nome da pessoa de contacto</b>	PPD
<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	Testes de RCR
<b>Nível de contenção</b>	1
<b>Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável</b>	Consultar acima.
<b>Nome da organização</b>	BioAgilytix

<b>Endereço</b>	Englert Drive 2300 Durham, NC 27713, EUA
<b>Nome da pessoa de contacto</b>	PPD
<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	AAM (anticorpos anti-CAR)
<b>Nível de contenção</b>	2
<b>Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável</b>	Consultar acima.
<b>Nome da organização</b>	CellCarta
<b>Endereço</b>	48383 Fremont Blvd, Suite 118 Fremont, CA 94538, EUA
<b>Nome da pessoa de contacto</b>	PPD
<b>Telefone</b>	PPD
<b>Endereço eletrónico</b>	PPD
<b>Atividades planeadas</b>	Aplasia de células B por fluxo
<b>Nível de contenção</b>	1/2
<b>Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável</b>	Consultar acima.

## V) Logística para o transporte

### Informações sobre a logística de transporte interno

#### 1. Transporte do medicamento experimental (ME) axicabtagene ciloleucl (KTE-C19)

O KTE-C19 é transportado da unidade de produção para o hospital relevante, em condições de transporte aplicáveis para microrganismos geneticamente modificados, de acordo com os regulamentos de transporte internacionais. O KTE-C19 será recebido pela unidade de farmácia de ensaios dedicada – acesso restrito apenas ao pessoal da farmácia de ensaios.

O KTE-C19 é fornecido criopreservado em sacos de armazenamento criogénico que são rotulados, congelados, colocados numa cassete de alumínio e inseridos no suporte de conjunto Dewar de azoto líquido (LN2) regulado para uma temperatura de  $-196\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Assim que o medicamento experimental for libertado do fabrico para envio para o centro, o Coordenador de Logística da Kite irá agendar a data e hora da entrega por correio. Depois de entregue no hospital, será realizada uma inspeção do exterior da embalagem de envio. Assim que a embalagem de envio de LN2 passar pela inspeção visual e se não existirem sinais óbvios de danos ou adulteração, o ME está pronto para ser armazenado ou perfundido.

A equipa do hospital terá de confirmar que não ocorreram variações de temperatura durante o trânsito revendo o Relatório de Estabilidade de Temperatura (RET) para o envio, para confirmar que não houve variações de temperatura. O RET é enviado por e-mail após a entrega da embalagem de envio de LN2 na localização pretendida para os destinatários especificados pela equipa do centro.

O KTE-C19 deve ser armazenado a uma temperatura  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$  imediatamente após a receção e inspeção do ME até ao momento do descongelamento e perfusão. Para centros que não possuem congelador com fase de vaporização ou que não conseguem armazenar o ME no centro, é importante notificar imediatamente a LC se a perfusão planeada for adiada e aguardar por mais instruções. Para centros que não têm acesso a um congelador de  $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a perfusão deverá ocorrer no dia da entrega. Os centros não devem armazenar o ME durante a noite no Dewar. O centro deverá seguir as diretrizes institucionais para receção, manuseamento e armazenamento de produtos criopreservados (em azoto líquido), amostras humanas e/ou produtos de terapia celular/OGM.

O KTE-C19 tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento.

O saco criogénico contendo KTE-C19 é descongelado na enfermaria do hospital, de acordo com as diretrizes locais e administrado diretamente ao doente. A administração tem lugar de acordo com a Diretiva sobre Terapia Genética e todo o procedimento desde a descongelação até à administração de axicabtagene ciloleucl irá demorar até 1 hora. O pessoal médico administrará o axicabtagene ciloleucl por via intravenosa e serão tomadas as precauções médicas padrão para doentes imunocomprometidos. A equipa que manuseia o saco criogénico com axicabtagene ciloleucl irá cumprir o código de vestuário de acordo com as diretrizes de terapêutica celular.

A equipa do centro clínico deve consultar o Manual do Medicamento Experimental (MME) para saber como manusear corretamente o ME.

**Informações sobre a logística de transporte interno**

**2. Transporte de amostras biológicas após perfusão de KTE-C19**

A avaliação dos parâmetros laboratoriais clínicos exigidos no ensaio clínico será realizada no laboratório local nos centros. A avaliação dos parâmetros laboratoriais clínicos também será realizada nos laboratórios centrais. Uma vez que o risco ambiental global do KTE-C19 é considerado insignificante, a Kite não exige qualquer procedimento específico para o manuseamento e transporte de amostras biológicas. Os procedimentos hospitalares padrão para a recolha, armazenamento, transporte e processamento de amostras, de acordo com os utilizados para prevenir infeções adquiridas no hospital, são considerados adequados para a gestão dos riscos associados às amostras de doentes a quem foi administrado KTE-C19.

Os centros de investigação confirmam que as amostras serão tratadas por pessoal certificado em laboratórios certificados, de acordo com os procedimentos operativos normalizados do centro para o manuseamento de amostras biológicas, que foram concebidos para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas e evitar o derrame acidental de amostras de doentes potencialmente infecciosas.

**VI) Informações relativas ao medicamento experimental**

**VI) 1. Caracterização do medicamento experimental acabado**

**a) Informação geral**

<b>Descrição do medicamento acabado</b>	<b>Autólogo</b>	<b>Sim</b>
	<b>Alogénico</b>	<b>Não</b>
	<b>Especificar o tipo de células</b>	<b>Células T</b>
<b>Vetor viral utilizado</b>	<b>Retrovírus</b>	<b>Sim</b>
	<b>Lentivirus</b>	<b>Não</b>
	<b>Virus Adeno-associado ("AAV")</b>	<b>Não</b>

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

Sim

n.a.

Não

n.a.

**Células humanas geneticamente modificadas sem o uso de vetores virais**

Especificar o sistema de transmissão utilizado

n.a.

Descrição das modificações realizadas nas células

n.a.

Fórmula farmacêutica

Dispersão para perfusão

Modo de administração

Intravenoso

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

Informação relativa à ausência  
de replicação de vírus

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

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

Tenha em atenção que o Estudo KT-US-484-0136 permite a inclusão de doentes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Na eventualidade de o vetor gamaretroviral de murino encontrar retrovírus humanos que possam estar presentes nas células T, é altamente improvável que a recombinação ocorra nas células T transduzidas devido a baixos níveis de similaridade de sequência. Os eventos de recombinação requerem homologia de sequência significativa (>70 a 75% de sobreposição) {Perez-Losada 2015, Simon-Lorriere 2011}. Como sequência derivada de murino, o vetor é filogeneticamente distinto dos retrovírus humanos e tem pouca homologia de sequência com o VIH CCI

CCI

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

Além disso, uma vez que a licença comercial (Yescarta) permite o tratamento de doentes VIH-positivos, segundo o critério do médico, o Promotor considera que a avaliação do risco ambiental incluída na Autorização de Introdução no Mercado já cobre adequadamente o risco global do axicabtagene ciloleucel utilizado neste ensaio clínico e que não se justificam medidas adicionais de minimização do risco. O ensaio clínico tem o mesmo nível de risco que a utilização do produto comercializado Yescarta, que é considerado insignificante para ambos.

**Referências:**

Bear AS, Morgan RA, Cornetta K, June CH, Binder-Scholl G, Dudley ME, et al. Replication-Competent Retroviruses in Gene-Modified T Cells Used in Clinical Trials: Is It Time to Revise the Testing Requirements? *Mol Ther* 2012;20 (2):246-9.

Cornetta K, Duffy L, Feldman SA, Mackall CL, Davila ML, Curran KJ, et al. Screening Clinical Cell Products for Replication Competent Retrovirus: The National Gene Vector Biorepository Experience. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;10:371-8.

Heslop HE, Brenner MK. Seek and You Will Not Find: Ending the Hunt for Replication-Competent Retroviruses during Human Gene Therapy. *Mol Ther* 2018;26 (1):1-2.

Marcucci KT, Jadowsky JK, Hwang WT, Suhoski-Davis M, Gonzalez VE, Kulikovskaya I, et al. Retroviral and Lentiviral Safety Analysis of Gene-Modified T Cell Products and Infused HIV and Oncology Patients. *Mol Ther* 2018;26 (1):269-79.

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.

Perez-Losada M, Arenas M, Galan JC, Palero F, Gonzalez-Candelas F. Recombination in viruses: mechanisms, methods of study, and evolutionary consequences. *Infect Genet Evol* 2015;30:296-307.

Simon-Loriere E, Holmes EC. Why do RNA viruses recombine? *Microbiology* 2011;9:617-26.

**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**

Vários aspetos contribuem para a depuração de partículas residuais do vetor retroviral. Detalhes sobre o sistema de vetor e o processo de fabrico são informações confidenciais proprietárias. Consulte a Secção 2.c) do anexo confidencial, apenso, para obter informações relacionadas com estes aspetos.

**ii) Presença de partículas residuais víricas infecciosas no produto acabado**

Não aplicável. As quantidades de vetor retroviral residual no KTE-C19 são consideradas negligenciáveis. Consulte c) i).

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

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**

Detalhes do mapa da construção e esquemas são informações confidenciais exclusivas. Consulte a Secção 2.2.a) do anexo confidencial, apenso, para obter informações relacionadas com estes aspetos.

**Descrição de cada componente do vetor**

A estrutura e componentes do vetor são informações confidenciais proprietárias. Consulte a Secção 2.2.b) do anexo confidencial, apenso, para obter informações relacionadas com estes aspetos.

**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 produto será administrado sob a direção de e supervisionado por profissionais de saúde, utilizando precauções universais para doentes imunossuprimidos. O pessoal que manuseia os sacos de produto seguirá o procedimento adequado para vestir e despir o vestuário para terapia celular. Os profissionais de saúde que manuseiem o medicamento experimental devem tomar precauções apropriadas (utilizar luvas e óculos) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas. O isolamento protetor do doente também será implementado de acordo com as diretrizes locais de segurança biológica. O medicamento experimental é um tratamento único destinado exclusivamente a utilização autóloga por perfusão intravenosa. A exposição será restrita ao doente indicado para o tratamento, embora o medicamento experimental não esteja associado à doença, não seja patogénico e não resulte no contágio e/ou formação de RCR. A inoculação acidental do produto experimental a qualquer outra pessoa que não o doente pretendido é considerada altamente improvável, uma vez que seria necessário colocar um cateter intravenoso antes da ligação ao saco do produto. No caso altamente improvável de as células serem transmitidas através de injeção acidental a um profissional de saúde ou prestador de cuidados, o sistema imunitário ou componente complemento do recetor eliminaria as células injetadas. Pode ocorrer uma reação local ou uma reação alérgica, mas prevê-se que essas reações sejam transitórias e que possam ser tratadas com medicamentos geralmente disponíveis. Assim, não se esperam consequências negativas duradouras no caso de ocorrer uma injeção acidental. Existe um risco insignificante de perigo para a saúde ambiental em caso de acidente, como derrames. Tanto as células T como quaisquer potenciais partículas do vetor retroviral residual dentro do medicamento experimental são suscetíveis a métodos comuns de inativação aplicados a agentes microbianos e a muitos desinfetantes virucidas, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, glutaraldeído a 2%, formaldeído e etanol. Calor (>50 °C durante 1 minuto), radiação UV e pH baixo e alto também são virucidas. O medicamento experimental será rapidamente destruído por meio habitual de desinfecção ou soluções de limpeza domésticas (por exemplo, lixívia, sabonete, soluções de limpeza contendo álcool).

Em caso de derrame, serão seguidas as diretrizes de segurança biológica locais para limpeza e desinfecção.

## 2. Estratégias de minimização do risco em relação aos doentes

Como parte dos ensaios clínicos com KTE-C19, os doentes tratados com KTE-C19 estão excluídos de doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante, para prevenir a introdução das células T transduzidas no ambiente. Uma vez que os riscos ambientais da aplicação de OGM são insignificantes, não é necessário impor medidas adicionais de gestão do risco, tendo em vista a segurança para os seres humanos e para o meio ambiente.

## 3. Medidas para impedir a disseminação no ambiente

### Medidas de descontaminação limpeza após a administração

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

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

Assim que o medicamento experimental for administrado ao doente, os sacos vazios e os componentes do sistema de administração utilizados (por exemplo, tubo-guia, cânula, agulhas para injeção e seringas), as gazes, o equipamento de proteção pessoal (por exemplo, luvas, etc.) e quaisquer outros componentes que tenham estado em contacto com o produto antes e durante a administração serão eliminados de acordo com as diretrizes de segurança biológica locais em conformidade com os procedimentos hospitalares padrão. Quaisquer células geneticamente modificadas presentes nas amostras e vestígios de produto que permaneçam na cânula ou agulhas não representam uma preocupação de segurança específica.

**Tratamentos de resíduos**

Uma vez que este produto será administrado por profissionais de saúde qualificados, estes são responsáveis por garantir a eliminação de produtos não utilizados e de todos os materiais que tenham estado em contacto com o medicamento experimental (resíduos sólidos e líquidos), que devem ser eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais de segurança biológica. As células T modificadas do doente não são libertadas através de saliva, urina ou fezes para o ambiente, incluindo águas residuais, pelo que não são necessárias precauções adicionais.

**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 aplicável. Uma vez que os riscos ambientais do OGM são insignificantes, não se considera necessário impor medidas adicionais de gestão do risco, tendo em vista a segurança para os seres humanos e para o ambiente.

**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 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 representa mais do que riscos negligenciáveis para o ambiente:

Sim

X

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

Kite Pharma EU B.V. (TCF04)

Endereço

Tufsteen 1  
Hoofddorp 2132 NT Países Baixos

Pessoa de contato

PPD Diretor Executivo de Qualidade

Telefone

PPD

Endereço de contato

PPD

Número de licença

Países Baixos

Nível de contenção

2

Nome da organização

Kite Pharma, Inc (TCF03)

Endereço

2355 Utah Avenue  
El Segundo, CA 90245, EUA

Pessoa de contacto

PPD

Telefone	PPD
Endereço de contacto	2355 Utah Avenue El Segundo, CA 90245, EUA
Número de licença	98295 (Estado da Califórnia, EUA)
Nível de contenção	Não aplicável, uma vez que o centro está localizado nos EUA

**X) Outros requisitos de dados**

O centro tem um local apropriado para receber, manusear e armazenar o medicamento experimental. O centro seguirá as respetivas diretrizes institucionais para receção e manuseamento de produtos criopreservados em azoto líquido, amostras humanas e/ou produtos de terapia celular/OGM.

**Responsável pela notificação**

Assinatura	RRF
Nome	
Data	

**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](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](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en)