



		Número notificação	B/PT/24/02
		Data entrada	21/11/2024
		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

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 gerais sobre o ensaio clínico

Número EudraCT (quando disponível)

2024-515279-37-00

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

N/A

Título do ensaio clínico

Estudo de Fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico para comparar a eficácia e segurança de BMS-986393, uma Terapia com células CAR-T dirigida ao GPRC5D *versus* tratamentos convencionais em doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, ambos resistentes à lenalidomida

Nome do investigador principal

PPD

Objetivo do estudo

- Comparar a eficácia do BMS-986393 com os regimes de cuidados convencionais (*standard of care - SOC*) (daratumumab-pomalidomida-dexametasona ou carfilzomib mais dexametasona) em participantes com MMRR refratário à lenalidomida (LEN) que receberam 1-3 linhas de terapêutica (LOT) anteriores.
- Comparar a resposta completa (*complete response - CR*) com doença residual mínima (*minimal residual disease - MRD*) negativa ao fim de 9 meses entre o BMS-986393 e os regimes de SOC em participantes com MMRR refratário à LEN, que receberam 1-3 LOT anteriores.

Data prevista de início e fim do ensaio

Início: Primeiro doente, primeira visita (FPFV) previsto para fevereiro de 2025.
Fim: Último doente, última visita (LPLV) previsto para julho de 2032.

Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo

Em termos globais, serão incluídos e aleatorizados, aproximadamente, 440 participantes numa razão de 1:1, de modo a receberem BMS-986393 (o OGM) ou o SOC.

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, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Países Baixos, Noruega, Polónia, Portugal, Roménia, Espanha, 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	Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE (IPO-Porto)
Endereço	Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal
Nome da pessoa de contato	PPD
Telefone	PPD
Endereço eletrónico	PPD
Atividades planeadas	Receção, conservação, preparação e administração do OGM e monitorização do recetor do OGM
Nível de contenção	<p>Nível 1 de segurança biológica para atividades a jusante do fabrico (<i>i.e.</i>, 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 por meio de um vetor retro/lentiviral [Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vetor]”.*</p> <p>* O Promotor reduziu o risco de formação de um lentivírus com competência replicativa (RCL) através da conceção intencional de propriedades do vetor lentiviral (ausência de sequências homólogas entre o provírus e o WT-HIV 1/2 e o HTLV 1/2, 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 RCL de vetores virais).</p> <p>CCI</p> <p>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 BMS-986393. Conforme descrito acima, 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 BMS-986393 nas condições de BSL1 para atividades a jusante do fabrico do produto é justificável, de acordo com o âmbito geral do documento de orientação.</p>
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 o transporte, manuseamento e eliminação do medicamento experimental (ME) estarão em conformidade com os requisitos do promotor, legislação local, regulamentos e políticas institucionais aplicáveis. 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 do azoto líquido (LN2) qualificados 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 do LN2 ou num recipiente LN2 do local, aprovado pelo promotor, conforme as capacidades do centro.

O ME criopreservado é transportado internamente nos recipientes de transporte de fase de vapor de LN2 ou em recipientes de fase de vapor de LN2 transportáveis e qualificados. No dia da administração, os recipientes com o ME, tais como os frascos para injetáveis ou seringas, serão transportados à temperatura ambiente, em recipientes passíveis de desinfeção, corretamente rotulados, à prova de fugas e inquebráveis, com compressas de barreira absorventes.

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.

VI) Informações relativas ao medicamento experimental

VI) 1. Caracterização do medicamento experimental acabado

a) 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 o recetor acoplado à proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPCR5D).

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

Fórmula farmacêutica

Dispersão para perfusão

Modo de administração

Via intravenosa



b) 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 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-GPRC5D (v20054) é um VLV de terceira geração, autoinativante (*self-inactivating* - SIN) e incompetente para replicação. É 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-GPRC5D 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 cinco plasmídeos com um mínimo de homologia das sequências para minimizar o risco de recombinação necessário para uma possível geração de um vírus autoreplicativo.

CCI

Em relação aos componentes do genoma dividido do vetor viral, todos os genes

acessórios (tat, vif, vpu, vpr, nef, env) 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]. 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) 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.

- 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] (começando com um passo de co-cultura), seguido de deteção da transcriptase reversa no [CCI]

- 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], 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]

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] é confirmada como sendo negativa para o VIH-1; VIH-2; HTLV-1; HTLV-2; SIV 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

[CCI] lotes clínicos de BMS-986393, [CCI], foram testados para despistar RCL, e todos os resultados foram negativos. [CCI]

CCI

. Não foram detetados RCL em quaisquer lotes de vetores durante o fabrico do vetor. Além disso, não foram detetados RCL em qualquer produto farmacológico T-CAR fabricado pelo Promotor ou em amostras de doentes de qualquer estudo clínico até à data. Com base nestes achados, não existe evidência de que a realização de testes adicionais no produto farmacológico forneça qualquer valor acrescentado ao rastreio de RCL.

Adicionalmente, as células de doentes com VIH, VHB e VHC serão excluídas.

4) Ausência de RCL durante a monitorização do doente após a perfusão de células

Após a perfusão nos doentes, serão efetuados testes de RCL em pontos temporais diferentes no ADN genómico obtido de uma colheita de sangue periférico e, caso seja positivo, o mesmo é confirmado em células mononucleares de sangue periférico (CMSP). CCI

. Serão também colhidas amostras de sangue periférico para testes de RCL para testar em certos pontos temporais, de acordo com o protocolo de seguimento a longo prazo (*long-term follow-up* - LTFU) durante um máximo de 15 anos após a administração da dose de produto farmacológico. O estudo será interrompido em caso de aparecimento de RCL detetáveis durante o estudo.

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**

O notificador deve demonstrar que as partículas vetoriais 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.

As partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral foram reduzidas para concentrações negligenciáveis no produto farmacológico final BMS-986393, com base na depuração prevista durante o processo de fabrico e no conhecimento estabelecido em plataformas CCI [REDACTED].

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 BMS-986393, especialmente as operações de lavagem da colheita e da unidade de formulação, inclui uma extensa redução do meio e passos de substituição 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 [REDACTED]

CCI [REDACTED]

CCI

- Além da eliminação, a depuração do vetor é uma função da degradação. Os vetores lentivirais derivados do VIH-1, como o v20054, são instáveis a 37 °C com uma semivida relatada entre 1,3 e 10,4 horas (Carmo, 2009, Higashikawa, 2001), o que é substancialmente mais curta do que a duração pós-transdução típica de, CCI [REDACTED] 37 °C para o processo de fabrico do produto farmacológico BMS-986393. Especificamente, foi relatado que os vetores à base de VIH-1 pseudotipados com VSV-G perdem

cerca de 90% da atividade quando cultivados a 37 °C durante 48 horas (Higashikawa, 2001).

Como tal, a estimativa teórica da depuração CCI [REDACTED] 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 10 horas do VLV a 37 °C, e uma pós-transdução típica de [REDACTED] dias em cultura, calcula-se que uma estimativa da redução cumulativa de partículas infecciosas de VLV durante o processo de fabrico do BMS-986393 CCI [REDACTED]

CCI [REDACTED]

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.

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

As sequências que codificam o CAR específico para o GPRC5D são introduzidas nas células T humanas por transdução com um vetor lentiviral incompetente para replicação, autoinativante. Devido à integração do vetor viral no genoma do hospedeiro, as sequências CAR estarão presentes como uma parte estável e integral do ADN hospedeiro nas células transduzidas durante o período em que as células persistem após a perfusão.

O transgene CAR inserido codifica apenas os genes necessários para a expressão do CAR específico para o GPRC5D e não possui os genes necessários para a replicação ou patogenicidade do HIV. Por conseguinte, o provírus não consegue formar a descendência de viriões que resultaria na disseminação de um vírus replicante ou que aumentaria a probabilidade de recombinação com outros retrovírus.

Após a administração do produto, os doentes são monitorizados para avaliar a persistência do BMS-986393 CCI [REDACTED].

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

O plasmídeo de transferência utilizado para gerar o vetor viral aloja o fragmento CAR específico para o GPRC5D. Apenas as sequências das LTR 5' às LTR 3' são empacotadas no vetor viral.

CCI [REDACTED]

[REDACTED]

- Fragmento variável de cadeia simples (*single-chain variable fragment - scFv*) CCI [REDACTED] específico para o GPRC5D

- CCI [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 provírus, de todas as proteínas acessórias que conferem infecciosidade e potencial replicativo ao lentivírus.

Em vez do envelope do VIH-1, o vetor lentiviral BMS-986393 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 - LTR</i>) 5'	VIH-1	Necessária para a transcrição reversa
Sequências de empacotamento Ψ (psi)	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 - RRE</i>)	VIH-1	Local de ligação do Rev para o empacotamento eficiente do vetor ARN
1 Flap	VIH-1	Necessária para a transcrição reversa
Promotor EF1 α (alfa)/HTLV-1R	Humana e HTLV-1	Aciona a expressão do transgene
Kozac	Humana	Motivo do ácido nucleico que funciona como local de iniciação da tradução da proteína
CCI		
scFv anti-GPRC5D	CCI	recetor do antígeno específico de GPRC5D
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 - WPRE</i>) para melhorar a estabilidade do ARN viral
LTR 3' SIN (autoinativante)	VIH-1	Necessária para a transcrição reversa e previne a auto-replicação

Todas as sequências do VIH-1 são frequentemente utilizadas em vetores lentivirais de terceira geração e não acrescentam quaisquer riscos ambientais adicionais às considerações delineadas neste documento.

O vetor lentiviral v20054 utiliza um sistema de genoma dividido de terceira geração no qual os plasmídeos codificam os segmentos e genes necessários para formar o vetor viral estão segregados em três plasmídeos ajudantes separados: glicoproteína do envelope (não derivada de um lentivírus) encontra-se num plasmídeo, os genes gag e pol (derivados do VIH-1) encontram-se noutro plasmídeo, e o gene rev (derivado do VIH-1) encontra-se num terceiro plasmídeo. O transgene é codificado num plasmídeo de transferência (derivado do VIH-1, mas autoinativante devido a uma deleção na LTR 3'). CCI

Todas as sequências são fornecidas *in trans* por transfeção de plasmídeos na linha de células CCI que apenas permite a expressão transitória destas construções durante a fase de produção do vetor viral.

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 auto-administração acidental do medicamento experimental (por exemplo, picada de agulha).

O BMS-986393 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) 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 pessoal do centro clínico também irá receber formação quanto ao manuseamento e administração, descongelação e procedimentos de inventariação do produto, de acordo com o Manual de Administração do Produto de BMS-986393 e com os procedimentos locais em relação a produtos e medicamentos à base de OGM e de células com potencial risco biológico. 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 em recipientes passíveis de desinfeção, corretamente rotulados, à prova de fugas e inquebráveis; não irão ocorrer quaisquer atividades em que terceiros entidades, incluindo pessoal médico, possam entrar em contacto direto com o mesmo. O BMS-986393 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 BMS-986393, 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 BMS-986393 parcialmente usado ou não usado (material remanescente nos sacos), os sacos, as compressas absorventes de barreira, quaisquer consumíveis utilizados na preparação e no processo de 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.

O risco para profissionais de saúde é negligenciável quando se utilizam as medidas de precaução universais nos centros clínicos. Não existem quaisquer efeitos conhecidos ou previsíveis imediatos e/ou retardados sobre a saúde humana que resultem de interações potencialmente diretas ou indiretas do BMS-986393 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* pelo VLV CAR é altamente improvável, uma vez que há uma quantidade negligenciável de partículas virais infecciosas residuais que permanece no ME (ver secção 2.1.c.i). Independentemente, a exposição humana seria minimizada num ambiente contido, i.e., uma zona pequena e controlada dentro de um hospital. O contacto com o BMS-986393 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.

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.

O OGM, o qual consiste em células T autólogas geneticamente modificadas, não se destina a causar qualquer doença no indivíduo; pelo contrário, é administrado com a intenção de tratar os indivíduos com MMRR. Apenas os doentes que satisfazem os critérios de inclusão e exclusão serão incluídos no estudo clínico. Como tal, todos os doentes que receberam o produto farmacológico BMS-986393 já não satisfazem 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 atuais da UE.

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 uma vez que não existe um risco adicional 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. Qualquer ME parcialmente usado ou não usado (material remanescente nos sacos utilizados para a administração nos locais de perfusão), as compressas absorventes de barreira, quaisquer consumíveis utilizados na preparação e no processo de administração, incluindo o conjunto de administração IV, que contenham o OGM ou que tenham estado em contacto com o OGM, têm de ser eliminados de acordo com os regulamentos sobre OGM e de acordo com os procedimentos de eliminação de resíduos de risco biológico do hospital. 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 consiste 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 representa 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 produto farmacológico BMS-986393

EUA: Fabrico do produto farmacológico BMS-986393

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.

Responsável pela notificação

Assinatura

PPD

Nome

PPD

Data

PPD

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

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