

Formulário de pedido comum para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV¹

Nota 1: Este formulário de candidatura pode ser utilizado para submissões nas seguintes jurisdições: Áustria, Bélgica, Croácia, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Países Baixos, Portugal, Roménia, Eslovénia e Espanha.

Nota 2: O formulário de pedido deve ser acompanhado da SNIF (modelo de resumo das notificações relativas à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado)² no caso de pedidos apresentados ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE.

Documento histórico	Data de publicação	Descrição das principais alterações
Versão 1	Outubro de 2019	
Versão 2	Dezembro de 2020	Aprovação por outros Estados-Membros (LT, SI)

¹ Este documento não foi adotado pela Comissão Europeia e, por conseguinte, não contém a posição oficial da Comissão Europeia.

² Decisão 2002/813/CE do Conselho que estabelece, em conformidade com a Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, 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 (JO L 280, 18.10.2002, p.62).

1. Introdução

Os ensaios clínicos realizados na UE com medicamentos experimentais que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados (“OGM”³) devem cumprir a legislação que regula a autorização de ensaios clínicos.⁴

Os ensaios clínicos com medicamentos que contenham ou sejam compostos por OGM têm também de cumprir os requisitos aplicáveis da Diretiva 2001/18/CE relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados⁵ (“quadro de libertação deliberada”) e/ou da Diretiva 2009/41/CE relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados (“quadro de utilização confinada”).⁶

Este formulário de pedido implementa os requisitos da Diretiva 2009/41/CE e da Diretiva 2001/18/CE, conforme adaptados às características específicas dos vetores virais adeno-associados (“AAV”, do inglês adeno-associated viral vector) contidos nos medicamentos experimentais para uso humano.

Este é um formulário de pedido para medicamentos experimentais para uso humano que contêm ou são compostos por AAV (doravante designados como “vetores clínicos”). Contudo, se o pedido disser respeito a um medicamento experimental que contenha ou seja composto por AAV que já tenha obtido uma autorização de introdução no mercado, deve ser utilizado o *formulário de apresentação para utilização em caso de ensaios clínicos com medicamentos autorizados* (desde que o formulário de apresentação tenha sido aprovado pelas autoridades competentes na jurisdição pertinente).

O formulário de pedido foi aprovado pela Áustria, Bélgica, Croácia, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Países Baixos, Portugal, Roménia, Eslovénia e Espanha.

2. Notas explicativas

O formulário de pedido comum não prejudica os requisitos de consulta existentes ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE.

Além disso, certos requisitos nacionais podem ter de ser considerados pelos autores de medicamentos antes de enviarem o formulário de pedido às autoridades competentes:

³ Ao longo deste documento, o termo “GMsmiO” deve ser entendido como abrangendo ambos os organismos geneticamente modificados, conforme definido no Artigo 2.º(2) da Diretiva 2001/18/CE, e os microrganismos geneticamente modificados, na aceção do Artigo 2.º, alínea b), da Diretiva 2009/41/CE.

⁴ Regulamento (UE) N.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE, (JO L158 de 27.5.2014, p.1). Até à aplicação do regulamento, é aplicável a Diretiva 2001/20/CE (Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, JO L121,1.5.2001, p.34).

⁵ Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho (JO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

⁶ Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Maio de 2009, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados (JO L 125, 21.5.2009, p. 75).

Áustria:

Os requerentes devem enviar pedidos separados no caso de existirem vários centros em causa na Áustria (incluindo instalações clínicas, laboratórios nos quais as atividades com OGM são realizadas, locais de armazenamento do medicamento experimental e local de armazenamento de amostras de participantes em ensaios clínicos que contenham OGM).

Estão disponíveis mais informações em:

https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Gentechnik/Rechtsvorschriften_in_Oesterreich/

República Checa:

Cada centro clínico, bem como outras instituições onde as atividades com OGM terão lugar (*por exemplo*, laboratórios que não sejam instalações de um dos centros clínicos) devem enviar uma notificação separada para libertação deliberada ou utilização confinada, conforme apropriado. No entanto, uma pessoa (*por exemplo*, o promotor) pode ser capacitada pelos centros/instituições em questão para enviar todas as notificações necessárias.

França:

Para medicamentos experimentais que são avaliados ao abrigo da estrutura de utilização confinada, os candidatos devem enviar submissões separadas caso existam vários centros em França.

Itália:

Para medicamentos experimentais que são avaliados de acordo com o quadro de utilização confinada, cada centro clínico (incluindo instalações clínicas, laboratórios nos quais as atividades com OGM são realizadas, locais de armazenamento do medicamento experimental e local de armazenamento de amostras de participantes em ensaios clínicos que contenham OGM) deve enviar uma notificação separada. No entanto, uma pessoa (*por exemplo*, o promotor) pode ser capacitada pelos centros/instituições em questão para enviar todas as notificações necessárias.

É de salientar que, caso o pedido seja feito por um terceiro em nome do centro, as responsabilidades dos proprietários do centro e utilizadores em causa (conforme estabelecido no Decreto Legislativo n.º 206/2001) permanecem inalteradas.

Países Baixos:

Estão disponíveis mais informações sobre os requisitos e formulários processuais nacionais em:

<https://www.loketgentherapie.nl/en/aav>

FORMULÁRIO DE PEDIDO COMUM PARA MEDICAMENTO EXPERIMENTAL PARA USO HUMANO QUE CONTÉM OU É COMPOSTO POR VETORES AAV

SECÇÃO 1 - INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

1.1. Identificação do candidato.

Organização Nome:	PPD GLOBAL LTD - SUCURSAL EM PORTUGAL On behalf of Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
Morada Dados:	Avenida da Liberdade, 180 A - 4º Dto 1250-146 Lisboa Portugal
Pessoa de contacto:	Joana Loureiro
N.º de telefone:	+351 213502699
Endereço de E-mail:	joana.loureiro@ppd.com

1.2. Identificação do promotor (na medida em que seja diferente do requerente).

Organização Nome:	Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.
Dados de Morada:	60 Leveroni Court Novato, CA 94949 EUA
Pessoa de contacto:	James Sullivan
N.º de telefone:	+1 (415) 720-4828
Endereço de E-mail:	JSullivan@ultragenyx.com

1.3 Identificação do fabricante do vetor clínico.

Organização Nome:	Catalent Maryland Inc.
Local de fabrico:	801 West Baltimore St. Baltimore, MD 21201, EUA

SECÇÃO 2 –INFORMAÇÕES RELATIVAS AO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

2.1. Descrição do sistema de produção.

Devem ser fornecidos mapas claros dos vetores utilizados para produção de recAAV (por exemplo, plasmídeos, baculovírus) mostrando todas as partes constituintes do vetor clínico de AAV (ou seja, além do “vetor transgênico”, devem ser descritos todos os outros vetores como vetores auxiliares, embalagem e pseudotipagem).

As características de todas as linhas celulares utilizadas e eventuais modificações do genoma celular devem ser explicadas. Descrever os tipos de células em causa, bem como a sua origem (por exemplo, rim humano, células epiteliais, células de insetos).

Deve ser discutida a possibilidade do material genético nas células/linhas celulares que causa uma determinada interação com o vetor clínico, como por complemento ou recombinação. Em particular, os testes aplicados para identificar possível contaminação da linha celular por vírus AAV de tipo selvagem e/ou qualquer vírus identificado como vírus auxiliar para o AAV devem ser explicados.

INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL

2.2. Demonstração da ausência de formação de vírus competente para replicação.

O risco de geração de um AAV competente para replicação através da recombinação das partes constituintes do sistema de vetor viral deve ser minimizado. Os métodos analíticos para deteção de vírus competente para replicação devem ser descritos, incluindo informações sobre a especificidade e sensibilidade dos mesmos. Devem ser fornecidos dados de testes de RCV em diferentes etapas de fabrico (por exemplo, banco de sementes de vírus, produto final). Devem ser especificados os critérios de libertação no que respeita à análise do RCV.

INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL

2.3. Fornecer um diagrama (“mapa”) do vetor clínico
INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL

2.4. Caracterização molecular do vetor clínico

Fornecer a sequência anotada do genoma (ou seja, indicar a localização das sequências que codificam a(s) cassette(s) de expressão do transgene e os seus elementos reguladores).

Descrever de que forma o vetor clínico se desvia do vírus parental ao nível da caracterização molecular.

Deverão ser fornecidos os dados disponíveis que apoiam a estabilidade genética do vetor clínico. Os desvios devem ser discutidos, em particular o significado biológico dos mesmos.

INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL

2.5. Descrição do folheto

Deve ser descrita a cassette de expressão, por exemplo, transgene, incluindo sequências reguladoras e de codificação. Em particular, deve ser explicado se o produto expresso é tóxico ou de outro modo prejudicial para os humanos (que não o participante do ensaio clínico) ou outros hospedeiros. Além disso, se o requerente considerar que o transgene poderá conferir qualquer vantagem para replicação/sobrevivência do vetor clínico (em relação ao vírus parental), isto deve ser explicado.

Descrição da cassette de expressão

Consulte a [Tabela 1](#) e a secção 2.4 relativamente à descrição do transgene e suas sequências reguladoras.

Risco de toxicidade do transgene

O vetor viral não contém nenhuma sequência viral, exceto as ITR, que facilitam a expressão do transgene e não levam à produção de partículas virais ou replicação do ADN.

Não se espera que o gene G6PC confira quaisquer propriedades patogênicas ou tóxicas ao DTX401. Não é uma toxina, não foi identificada como um oncogene e não se espera que confira uma vantagem de crescimento às células transduzidas com DTX401.

Risco de vantagem seletiva para o OGM

O DTX401 não tem genes rep e cap virais que estejam presentes no AAV de tipo selvagem. Como estes genes são necessários para replicação, o DTX401 está em desvantagem competitiva em comparação com o organismo recetor não modificado, pois não se consegue replicar mesmo na presença de um vírus auxiliar. Assim, a replicação do DTX401 só pode ocorrer no evento extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada com três vírus separados: O DTX401, o AAV de tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus ou o vírus do herpes simplex. A probabilidade de ocorrer de acordo com as condições do ensaio clínico proposto é insignificante.

2.6. Biodistribuição e disseminação

Devem ser fornecidos dados detalhados sobre o contágio de vetor clínico (incluindo informações sobre a dose administrada, a via de administração e - sempre que disponível - o estado imunitário dos participantes tratados) de ensaios clínicos anteriores com o vetor clínico. Sempre que possível, e se for pertinente para a avaliação dos riscos ambientais, devem ser fornecidos dados de biodistribuição.

Se não houver experiência clínica anterior com o mesmo vetor clínico, o potencial para contágio deve ser discutido com base em dados não clínicos e/ou experiência clínica de vetores clínicos relacionados. Se o requerente depender de dados de vetores clínicos relacionados, a relevância dos dados para o produto objeto deste pedido deve ser explicada considerando, em particular, a dose e a via de administração. Quando ocorre contágio, a duração estimada deve ser especificada.

Devem ser fornecidos os métodos utilizados para a detecção do contágio viral, incluindo informações sobre a especificidade e sensibilidade do mesmo.

A biodistribuição de DTX401 foi caracterizada como parte do estudo de biodistribuição e toxicologia de BPL de 92 dias em ratos C57BL/6 machos e fêmeas aos 4, 29 e 92 dias após uma dose única IV ($1,0 \times 10^{13}$ CG/kg). Com base no perfil de biodistribuição do DTX401 neste estudo, espera-se que o DTX401 transduza principalmente o fígado em humanos e também transduza outros órgãos a níveis baixos. Não foram observadas diferenças sexuais importantes.

O DTX401 está a ser administrado numa dose de $1,0 \times 10^{13}$ CG/kg através de injeção intravenosa única no ensaio clínico 401GSDIA01. O contágio do vetor após a perfusão com DTX401 está a ser investigado em vários pontos temporais durante este estudo. As amostras de saliva, urina e fezes são colhidas na Situação Basal e nos Dias 4, 12, 20, 28, 36, 42, 48, 56, 64, 72, 80 e Semanas 12, 24, 36 e 52 após a perfusão. Foram avaliadas amostras de 9 doentes neste estudo em curso para determinar o perfil de contágio do vetor (**Tabela 6**). O ADN do vetor foi excretado na saliva, urina e fezes após a

perfusão com DTX401, com concentrações muito mais elevadas de ADN do vetor encontradas nas fezes do que na saliva ou urina, em geral. A concentração de ADN do vetor na saliva atingiu um pico entre os Dias 3 e 8 após a perfusão e diminuiu para níveis indetetáveis ao Dia 34. A concentração de ADN do vetor na urina atingiu um pico entre os Dias 3 e 8 após a perfusão e diminuiu para níveis indetetáveis ao Dia 70. A concentração de ADN do vetor nas fezes atingiu um pico entre os Dias 4 e 13 após a perfusão e diminuiu para níveis indetetáveis aos 3 meses após a perfusão.

Tabela 6: Determinação do Genoma do Vetor por Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (Estudo 401GSDIA01).

Parâmetro	Coorte 1 (N=3)			Coorte 2 (N=3)			Coorte 3 (N=3)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sangue (cópias/100 ng de ADN de saliva)									
Pico CG	15687	46770	86803	25091	37077	81038	62110	25690	41033
Tempo até ao pico	Semana 6	Semana 4	Semana 4	Semana 6	Semana 4	Semana 4	Semana 4	Semana 4	Semana 4
Primeiro AND	Semana 24	Semana 24	Semana 36	Semana 24	Semana 24	Semana 52	Semana 24	Semana 24	Semana 24
Negativo confirmado	Semana 52	Semana 52	Semana 52	Semana 52	Semana 52	Semana 78	Semana 52	NC	Semana 36
Saliva (cópias/100 ng de ADN de saliva)									
Pico CG	3061	782	1945	6577	5012	10954	15865	26230	3619
Tempo até ao pico	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 4	Dia 3	Dia 5

Parâmetro	Coorte 1 (N=3)			Coorte 2 (N=3)			Coorte 3 (N=3)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primeiro AND	Semana 4	Semana 22	Semana 4	Semana 4	Semana 4	Semana 34	Semana 4	Semana 4	Semana 4
Negativo confirmado	Semana 6	Semana 34	Semana 6	Semana 6	Semana 6	Semana 46	Semana 6	Semana 6	Semana 6
Urina (cópias/200 µL de urina)									
Pico CG	AND	AND	494	1376	AND	243	25888	3529	45
Tempo até ao pico	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 4	Dia 3	Dia 5
Primeiro AND	Dia 8	Dia 8	Dia 22	Dia 54	Dia 8	Dia 22	Dia 56	Dia 14	Dia 5
Negativo confirmado	Dia 22	Dia 22	Dia 54	Dia 70	Dia 22	Dia 34	Dia 70	Dia 34	Dia 19
Fezes (cópias/100 ng de ADN de saliva)									
Pico CG	27604	63516	12094	23547	99330	105334	1662741	1650	501804
Tempo até ao pico	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 8	Dia 12	Dia 13	Dia 4
Primeiro AND	Dia 34	Dia 22	Dia 34	Dia 34	Dia 34	Semana 4	Dia 70	Dia 28	Semana 4
Negativo confirmado	Dia 54	Dia 34	Dia 46	Dia 46	Dia 62	Semana 6	Semana 12	Dia 42	Semana 6

Abreviaturas: AND = abaixo do nível de deteção; CG = cópias do genoma; NC = não confirmado

Nota: O ponto temporal negativo confirmado é o momento em que é notificado o terceiro resultado negativo consecutivo.

Além disso, em Espanha, o contágio de vetores está a ser medido no sêmen de participantes do sexo masculino na Semana 12 e Semana 24 após a administração de DTX401. Se os resultados da Semana 24 indicarem a presença contínua de contágio de vetor, as amostras serão colhidas na Semana 36 e Semana 52, ou até ser obtido, pelo menos, 1 resultado negativo.

SECÇÃO 3 –INFORMAÇÕES RELACIONADAS COM O ENSAIO CLÍNICO

3.1. Informações gerais sobre o ensaio clínico.

Número EudraCT (sempre que disponível):	2020-004184-12
Número de referência de libertação deliberada (sempre que disponível e aplicável):	Não aplicável
Título do estudo clínico:	Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo sobre transferência genética de glicose-6-fosfatase mediada pelo serotipo 8 do vírus adeno-associado em doentes com doença de armazenamento do glicogénio tipo Ia
Nome do investigador principal:	Dr. Rita Jotta
Objetivo do estudo:	<ul style="list-style-type: none">• Reduzir ou eliminar a dependência da terapêutica de substituição da glicose exógena para manter a euglicemia• Manter ou melhorar a qualidade do controlo da glicose
Data de início e data de fim pretendidas:	2º trimestre 2021 – 4º trimestre 2022
Número de participantes no ensaio que irão participar no estudo:	Aproximadamente 50 participantes a nível global
Indique se foi apresentado ou se está prevista a apresentação de um pedido relacionado com o mesmo medicamento experimental em outros Estados-Membros do EEE. Em caso afirmativo, identifique os países onde isto acontecerá:	As candidaturas estão planeadas para 2021 nos seguintes países do EEE: Dinamarca, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Portugal, Espanha

3.2. Local(is) pretendido(s) para o estudo.

O requerente deve fornecer informações sobre os centros localizados no país de submissão do pedido.

Em algumas jurisdições, devem ser fornecidas as seguintes informações adicionais:

- *deve(m) ser indicado(s) o(s) local(ais) dos laboratórios (no país de submissão) em que as atividades com o OGM são realizadas, de acordo com o enquadramento do pedido de ensaio clínico.* ⁷
- *informações sobre o local onde o medicamento experimental está armazenado (na medida em que o local é no país de envio, mas fora do centro clínico).*⁸
- *informações sobre o local onde as amostras do doente que contêm OGM são armazenadas (na medida em que o local é país de envio, mas fora do centro clínico).*⁹

Organização Nome:	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria
Detalhes da morada:	Endereço do centro: Av. Professor Egas Moniz 1649-035 Lisboa, Portugal Doentes pediátricos serão tratados no serviço de pediatria e adultos serão tratados no serviço de medicina interna. Estes são dois serviços diferentes, localizados dentro do mesmo edifício. Endereço da farmácia do centro: Serviço de Gestão Técnico farmacêutica Ensaios Clínicos, piso 1, Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal. A farmácia está localizada no mesmo edifício onde ocorrerá a preparação e administração do armazenamento produto experimental.
Pessoa de contacto:	Investigadora Principal: Dr. Rita Jotta Qualificação: Médica, Pediatra
N.º de telefone:	Número de telemóvel da Investigadora Principal: +351 968928019
Endereço de e-mail:	Email da Investigadora Principal: ritajotta@gmail.com
Atividades planeadas:	As atividades planeadas são: <ul style="list-style-type: none"> • Atividades de seleção, inclusão e acompanhamento de doentes. • Administração de produto de investigação no serviço em que o doente está a ser seguido • Preparação e armazenamento do produto de investigação nos Serviços Farmacêuticos <p>Consulte o Manual de Farmácia, Instruções de Segurança para Investigadores Principais e Equipa do Centro que trabalha com DTX401 para o Estudo Clínico DTX401-CL301, Declaração de Farmácia e Circuito do Medicamento Experimental, em anexo.</p>
Nível de contenção:	Nível de biossegurança 1. A sala de manuseamento dos produtos OGM/MGM é uma sala limpa, com 100% de extração de ar. Na sala há uma câmara de ar de fluxo laminar vertical também com 100% de extração de ar, Classe II B2. A preparação do produto experimental será realizada no mesmo local onde o medicamento citotóxico do hospital é preparado (o procedimento citotóxico específico é enviado para o anexo). O produto experimental será o primeiro ou o último medicamento a ser preparado naquele dia. Tal dará tempo para a limpeza/desinfecção da sala após a preparação do produto experimental.
Nome e detalhes de contacto da pessoa responsável¹⁰:	Investigadora Principal: Dr. Rita Jotta Número da Investigadora Principal: +351 968928019 Email da Investigadora Principal: ritajotta@gmail.com Pessoas responsáveis nos serviços farmacêuticos: Dr. Rui Marques; Dr.

	Ana Castro; Dr. Sérgio Nobre Email da farmácia: ana.carrondo@chln.min-saude.pt
--	---

(O requerente deve preencher tantas tabelas quantas as necessárias)

⁷ As informações sobre a localização dos laboratórios são necessárias para pedidos submetidos na Áustria, Bélgica, Croácia, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Portugal e Espanha. Em caso de pedidos a estas jurisdições, preencha a tabela relevante para laboratórios que realizem análises especializadas referidas apenas no protocolo do ensaio clínico; não é necessário listar os laboratórios que realizem análises de diagnóstico laboratorial padrão.

⁸ Esta informação deve ser fornecida para pedidos apresentados na Croácia, Alemanha, Irlanda e Espanha. Estas informações devem ser fornecidas para pedidos apresentados na Bélgica, República Checa e Finlândia, exceto se existir uma notificação de utilização contida que abranja o armazenamento do produto.

⁹ Esta informação deve ser fornecida para os pedidos apresentados na Alemanha e Irlanda.

¹⁰ A pessoa responsável é a pessoa responsável pela supervisão e segurança, conforme previsto no Anexo V da Diretiva 2009/41/CE, ou o cientista responsável, conforme previsto no Anexo IIIA da Diretiva 2001/18/CE.

3.3. Armazenamento do vetor clínico no centro clínico.

O requerente deve fornecer informações sobre o local de armazenamento, as condições de armazenamento (incluindo restrições de acesso) e a duração máxima de armazenamento.¹¹

Centro do estudo 1:

- Local de armazenamento:
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria
Serviço de Gestão Técnico Farmacêutica
Ensaio Clínicos, piso 1
Av. prof Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal
- Condições de armazenamento:

O DTX401 deve ser armazenado num congelador seguro a uma temperatura controlada de ≤ -60 °C. É necessária monitorização contínua da temperatura onde o DTX401 estiver armazenado. Se o registo não puder ser preenchido aos fins de semana, tem de existir um método para determinar se ocorreu uma variação de temperatura. Serão recolhidas cópias do registo de temperatura pelo Monitor de Farmácia Sem Ocultação. Apenas a equipa do estudo autorizada deverá ter acesso ao DTX401.
- Duração máxima de armazenamento do ME no centro: O produto experimental será armazenado de acordo com as instruções fornecidas para o estudo no que diz respeito à duração do armazenamento.
- Preparação do ME na farmácia hospitalar: Sim

3.4. Logística para transporte no centro do vetor clínico.

O requerente deve fornecer informações sobre a logística para transporte interno (ou seja, transferência do vetor clínico do local de armazenamento para o local de administração e – sempre que aplicável – local onde a dose é preparada). O requerente deve fornecer informações sobre as características dos recipientes utilizados, abordando também os procedimentos de desinfecção aplicados e rotulagem dos recipientes.

Envio

O envio de DTX401 específico a cada participante será agendado de modo a chegar antes do dia da administração da dose.

O DTX401 chegará em uma ou mais embalagens de envio, que conterão frascos para injetáveis de 2 ml embalados individualmente, que terão um volume extraível de 1 ml. O número de frascos para injetáveis DTX401 enviados para o centro é variável, dependendo do peso do participante, e pode ser entre 8 e 38 frascos para injetáveis. O envio será realizado utilizando uma embalagem de envio qualificada, gelo seco e dois monitores de temperatura para ajudar a garantir que a temperatura de envio permanece ≤ -60 °C.

Preparação

DTX401 deve ser manipulado aseticamente numa câmara de segurança biológica (biological safety cabinet, BSC) ou noutro dispositivo de Controlo de Engenharia Primário (Primary Engineering Control, PEC) adequado (ou seja, exaustor de fluxo horizontal ou isolador de composição).

Transporte no local

O DTX401 é armazenado em frascos de vidro que têm de ser armazenados na vertical. Serão seguidas as práticas institucionais locais para o transporte de material com risco biológico.

Características dos recipientes

Os recipientes têm de cumprir os requisitos de acordo com as orientações locais relativas ao transporte de agentes de Nível 1 de Segurança Biológica (BSL1) (o ME é Grupo de Risco 1). No mínimo, os frascos para injetáveis de ME serão colocados num saco fechado com fecho de correr e colocados num recipiente resistente e à prova de derrames, marcado com um símbolo de risco biológico.

Rotulagem dos recipientes

Cada embalagem contendo um frasco para injetáveis de DTX401 está claramente rotulada de acordo com os requisitos relevantes da Autoridade Reguladora para o ME. Cada frasco de vidro também possui um rótulo individual. Os frascos para injetáveis (não utilizados e utilizados) devem ser armazenados na embalagem, de acordo com as instruções e a contabilização detalhadas no Manual de Farmácia.

Procedimentos de desinfecção

Na eventualidade de o conteúdo do(s) frasco(s) DTX401 ou de o medicamento diluído para perfusão ser acidentalmente libertado e entrar em contacto com materiais de envio, farmácia/superfícies

hospitalares, o derramamento deve ser descontaminado e removido de acordo com a prática institucional.

Os consumíveis (incluindo mas não limitados a luvas, máscaras, seringas, agulhas e tubos) e todos os materiais descartáveis que entrem em contacto com o medicamento experimental devem ser eliminados de acordo com as políticas e práticas institucionais individuais. Por exemplo, os materiais são eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de risco biológico e descontaminados por autoclave ou incineração, ou ambos.

Os materiais não descartáveis devem ser descontaminados em conformidade com os requisitos institucionais locais.

Uma vez concluída a contabilização do medicamento do estudo, os frascos de ME usados e não usados devem ser devolvidos ao fornecedor responsável pelo depósito clínico e envio do ME (Serviços Clínicos da Almac) ou descontaminados de acordo com a prática institucional.

Os resíduos líquidos devem ser descontaminados e eliminados de acordo com a prática institucional.

3.5. Informação sobre reconstituição, medicamento acabado e administração a doentes.

INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL

No caso de pedidos apresentados na Áustria, Bélgica, Croácia, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Irlanda, Itália, Países Baixos e Espanha, o requerente deve especificar se a dose está a ser preparada na farmácia hospitalar. Se a dose clínica for preparada num local que não a farmácia hospitalar, isto deve ser explicado.

3.6 Medidas para impedir a disseminação no ambiente.

a) Medidas de controlo durante a reconstituição (se aplicável), manuseamento e administração.

O DTX401 é um agente do Grupo de Risco 1 e será preparado de forma assética, para administração numa câmara de segurança biológica (CSB) ou noutro dispositivo de Controlo de Engenharia Primário (PEC) adequado (ou seja, exaustor de fluxo horizontal ou isolador de composição) por profissionais médicos. O ME será administrado aos participantes do estudo sob condições controladas, em ambiente hospitalar.

b) Equipamento de proteção individual.

Para reduzir o risco de exposição inadvertida durante o manuseamento do DTX401, a equipa do centro e todos os elementos presentes durante a preparação e administração devem usar equipamento de proteção individual (EPI) padrão, em conformidade com os requisitos locais.

c) Medidas de descontaminação/limpeza após a administração ou em caso de derrame acidental (ou seja, medidas de descontaminação/limpeza de materiais, superfícies e áreas potencialmente contaminados). Além disso, os procedimentos de desinfecção aplicados devem ser justificados, fornecendo evidência de que o método escolhido é suficientemente ativo contra o vetor clínico

Na eventualidade de o conteúdo do frasco/s DTX401 ou de o medicamento diluído para perfusão ser acidentalmente libertado e entrar em contacto com materiais de envio, farmácia/superfícies hospitalares, o derramamento deve ser descontaminado e removido de acordo com a prática institucional.

d) Eliminação ou inativação das sobras de produto finalizado, no final do ensaio clínico.

A devolução e destruição de frascos usados e não usados de DTX401 devem ser suspensas no centro do estudo até que a contabilização do medicamento do estudo tenha sido realizada pelo Monitor de Farmácia Sem Ocultação - exceto se esta prática não esteja alinhada com as políticas e procedimentos da instituição. Se os procedimentos internos da farmácia do centro não permitirem que os frascos para injetáveis utilizados, parcialmente utilizados ou desperdiçados sejam retidos para contabilização do medicamento do estudo, no mínimo, a embalagem do frasco original e os rótulos devem ser retidos para contabilização posterior pelo Promotor ou representante autorizado. Todos os frascos para injetáveis não utilizados têm de ser mantidos nas condições de conservação exigidas (≤ -60 °C [-76 °F]); os frascos para injetáveis utilizados/parcialmente utilizados podem ser conservados à temperatura ambiente. Os frascos para injetáveis não utilizados serão devolvidos a um armazém designado, conforme necessário. Os frascos para injetáveis utilizados/parcialmente utilizados podem ser eliminados no centro de acordo com os requisitos locais, depois de o Monitor de Farmácia Sem Ocultação concluir a contabilização e dar aprovação.

Após a conclusão da contabilização do medicamento do estudo e da reconciliação de todo o medicamento do estudo fornecido ao centro, o Promotor tem de autorizar a destruição de qualquer medicamento restante ou de frascos para injetáveis vazios no centro. Se a destruição

no centro não for possível, contacte o seu Monitor de Farmácia Sem Ocultação para obter instruções de devolução.

É da responsabilidade do IP: 1) garantir que o Monitor de Farmácia Sem Ocultação deu autorização por escrito, instruindo o centro clínico para destruir no local ou devolver ao depósito o número identificado de frascos para injetáveis do medicamento do estudo usados e/ou não usados, e 2) garantir que os registos apropriados da eliminação ou devolução sejam documentados e mantidos no Dossier de Farmácia.

- e) Tratamento de resíduos (incluindo também – sempre que aplicável – descontaminação e eliminação de resíduos potencialmente contaminados que se acumulam fora do centro do ensaio clínico). Sempre que aplicável, identifique também a empresa responsável pela gestão de resíduos.**

Os consumíveis (incluindo mas não limitados a luvas, máscaras, seringas, agulhas e tubos) e todos os materiais descartáveis que entrem em contacto com o medicamento experimental devem ser eliminados de acordo com as políticas e práticas institucionais individuais. Por exemplo, os materiais são eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de risco biológico e descontaminados por autoclave ou incineração, ou ambos. Os materiais não descartáveis devem ser descontaminados em conformidade com os requisitos institucionais locais.

- f) Recomendações dadas a participantes de ensaios clínicos para impedir a disseminação (sempre que aplicável).**

Os participantes incluídos e as pessoas que vivem e trabalham à sua volta serão lembrados de praticar uma boa higiene, especialmente no mês anterior e durante os primeiros 2 meses após a administração do ME.

A exposição mínima, tal como a exposição ambiental, de pessoas que não participantes no estudo não seria em dose suficiente para resultar numa expressão genética significativa em humanos. Além dos potenciais hospedeiros humanos, não se prevê que a exposição ao DTX401 afete quaisquer organismos não-alvo, direta ou indiretamente. O risco para os humanos e para o ambiente associado ao contágio viral do DTX401 é, portanto, insignificante.

- g) Recomendações sobre a doação de sangue/células/tecidos/órgãos pelo participante no ensaio clínico.**

Os doentes incluídos no estudo serão instruídos a não doar sangue através do Formulário de Consentimento Informado do estudo.

- h) Outras medidas (quando aplicável).**

Não aplicável.

3.7. Amostragem e análises adicionais de amostras de participantes do estudo

a) Descreva como as amostras serão tratadas/armazenadas/transportadas.

Na medida em que o manuseamento/armazenamento e o transporte de amostras são tratados segundo os mesmos procedimentos que o vetor clínico, pode ser feita uma referência cruzada, conforme o caso.

Para as amostras a serem colhidas e enviadas, serão fornecidas instruções detalhadas de colheita, processamento, armazenamento e envio e informações de contacto ao centro do Investigador e fornecedores relevantes antes do início do estudo. Em geral, as amostras serão transportadas de acordo com os requisitos BSL1.

b) Indicar se e em que momento as amostras que podem conter o vetor clínico administrado são recolhidas de participantes no estudo.

Amostras de sangue

Ano 1: Seleção, Situação Basal, Dia 1 - Dia 2, Semana 4, Semana 11, Semana 12, Semana 24, Semana 30, Semana 36, Semana 42, Semana 48 e Consulta de interrupção antecipada (se aplicável).

Ano 2: Semana 48, Semana 52-Semana 59, Semana 60, Semana 72, Semana 78, Semana 84, Semana 90, Semana 96/ Fim do estudo e Consulta de interrupção antecipada (se aplicável).

Amostras de urina

Ano 1: Seleção, Consulta da situação basal, Semana 12, Semana 24, Semana 36, Semana 48 e consulta de interrupção antecipada (se aplicável).

Ano 2: Consulta da Semana 60, Semana 72, Semana 78, Semana 84, Semana 90, Semana 96/ Fim do estudo e Consulta de interrupção antecipada (se aplicável).

c) Se as amostras forem armazenadas no centro clínico, descreva o local e as condições de armazenamento.

As amostras serão armazenadas de acordo com as instruções incluídas no Manual de Laboratório Central que serão fornecidas aos centros.

d) Explique se existe algum teste não rotineiro¹² das amostras e indique se o vetor clínico é gerado *de novo* durante o teste.

Não pode ser gerado qualquer vetor clínico durante estes testes.

¹² Os testes padrão de cuidados clínicos, bem como os testes necessários para o seguimento a longo prazo dos participantes nos ensaios clínicos, não precisam de ser mencionados

SECÇÃO 4 – OUTROS REQUISITOS DE DADOS

4.1. Plano do(s) centro(s) em causa

Os requerentes devem apresentar uma cópia do plano do centro onde o ensaio clínico decorre se o pedido for submetido nas seguintes jurisdições: Áustria, Bélgica, Croácia, República Checa, Finlândia, França, Hungria, Irlanda e Itália.

4.2 Outras informações

Submissões na Áustria:

Além do plano do centro, deve ser fornecida uma descrição da localização da autoclave – conforme apropriado – como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente mencionado na Secção 3.6 (d) e (e).

Submissões na Bélgica:

Além do plano do centro, deve ser fornecida uma descrição da localização da autoclave e da câmara de biossegurança – conforme apropriado – como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente mencionado na Secção 3.6 (d) e (e).

Também é pedido ao requerente que forneça uma visão geral (tabela) das salas envolvidas na atividade de CT, indicando para cada uma delas o número da sala, o tipo de manuseamento realizado (por exemplo, armazenamento, administração do ME, reconstituição do ME) e o nível de contenção.

Submissões na França:

O plano do local deve indicar claramente a localização de um PSMII, ou um dispositivo equivalente.

Submissões na Alemanha:

- *O requerente não é obrigado a fornecer mais informações na Secção 3(6)(c) se confirmar que o procedimento de desinfecção e descontaminação está incluído na lista de desinfetantes e procedimentos de desinfecção atualmente aprovados do Instituto Robert Koch Institute ou na lista de desinfetantes VAH (Verbund für Angewandte Hygiene e.V).*
- *O requerente deve explicar se as sobras de produto são armazenados no centro clínico e, em caso afirmativo, durante quanto tempo, como parte da informação apresentada na Secção 3(6)(d).*

- *O requerente deve fornecer as seguintes informações sobre o tratamento de resíduos na secção 3(6)(e):*
- *Se e durante quanto tempo os resíduos serão armazenados (ou frequência de eliminação de resíduos),*
- *Local de armazenamento,*
- *Logística para transporte dos resíduos no centro (semelhante ao solicitado pelo vetor clínico na Secção 3.4), e*
- *Em caso de descontaminação química, se o desinfetante escolhido e o método são suficientemente ativos contra o vetor clínico (semelhante à Secção 3.6.c)*
- *Se as amostras forem armazenadas no centro clínico, a duração máxima de armazenamento deve ser indicada na Secção 3.7 (c).*
- *Os requerentes têm de fornecer planos de resposta de emergência.*

Submissões na Itália:

- *Além do plano do centro, deve ser fornecida uma descrição da localização da autoclave – conforme apropriado – como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente mencionado na Secção 3.6 (d) e (e).*
- *Se o fabricante do vetor clínico estiver localizado na Itália, a autorização emitida para as instalações deve ser declarada na Secção 1.3.*

SECÇÃO 5- AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL

Avaliação específica de risco ambiental

Considerando as características específicas do medicamento experimental (conforme descrito na Secção 2 do formulário de pedido), o requerente considera que a avaliação de risco ambiental específica prevista na Secção 2 das Boas Práticas sobre a avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vetores clínicos AAV é aplicável:

Sim
Não

Se a resposta acima for NÃO, devem ser fornecidas as seguintes informações:

- *Para os pedidos apresentados ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE: é necessária uma avaliação de risco ambiental, em conformidade com o Anexo II do respetivo documento.*
- *Para os pedidos apresentados ao abrigo da Diretiva 2009/41/CE: uma avaliação dos riscos para a saúde humana e para o ambiente, em conformidade com o artigo 4.º do respetivo documento.*